

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 420**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/5386 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2019** **PCT/GB2019/051780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.12.2019** **WO19243851**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2019** **E 19734492 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024** **EP 3810614**

54 Título: **Compuestos con puente como agonistas del receptor muscarínico M1 y/o M4**

30 Prioridad:

22.06.2018 GB 201810239

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

29.10.2024

73 Titular/es:

NXERA PHARMA UK LIMITED (100.0%)
Granta ParkGreat Abington
Cambridge, Cambridgeshire CB21 6DG, GB

72 Inventor/es:

BROWN, GILES ALBERT;
TEOBALD, BARRY JOHN y
TEHAN, BENJAMIN GERALD

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 984 420 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos con puente como agonistas del receptor muscarínico M₁ y/o M₄

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una clase de compuestos de morfina con puente novedosos, a sus sales, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia del cuerpo humano. En particular, la invención se refiere a una clase de compuestos, que son agonistas de los receptores muscarínicos M₁ y/o M₄ y, por lo tanto, son
10 útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por los receptores muscarínicos M₁/M₄, así como el tratamiento o alivio del dolor.

Antecedentes de la invención

15 Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR) son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico. Se han clonado cinco subtipos de mAChR, M₁ a M₅. El mAChR M₁ se expresa predominantemente postsinápticamente en la corteza, el hipocampo, el cuerpo estriado y el tálamo; Los mAChR M₂ se ubican predominantemente en el tronco encefálico y el tálamo, aunque también en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado donde residen en terminales
20 sinápticas colinérgicas (Langmead *et al.*, 2008 *Br J Pharmacol*). Sin embargo, los mAChR M₂ también se expresan periféricamente en el tejido cardíaco (donde median la inervación vagal del corazón) y en el músculo liso y las glándulas exocrinas. Los mAChR M₃ se expresan a un nivel relativamente bajo en el SNC, pero se expresan ampliamente en el músculo liso y los tejidos glandulares, tales como las glándulas sudoríparas y salivales (Langmead *et al.*, 2008 *Br J Pharmacol*).

25 Los receptores muscarínicos del sistema nervioso central, especialmente los mAChR M₁, desempeñan una función fundamental en la mediación del procesamiento cognitivo superior. Las enfermedades asociadas a alteraciones cognitivas, tales como la enfermedad de Alzheimer, se acompañan de pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal (Whitehouse *et al.*, 1982 *Science*). En la esquizofrenia, que también se caracteriza por alteraciones cognitivas, la densidad de mAChR se reduce en la corteza prefrontal, el hipocampo y el putamen caudado de sujetos esquizofrénicos (Dean *et al.*, 2002 *Mol Psychiatry*). Asimismo, en modelos animales, el bloqueo o la lesión de las vías colinérgicas centrales da como resultado déficits cognitivos profundos y se ha demostrado que los antagonistas de
30 mAChR no selectivos inducen efectos psicotomiméticos en pacientes psiquiátricos. La terapia de reemplazo colinérgica se ha basado en gran medida en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para evitar la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han mostrado eficacia frente al deterioro cognitivo sintomático en la clínica, pero dan lugar a efectos secundarios limitantes de la dosis resultantes de la estimulación de los mAChR M₂ y M₃ periféricos incluyendo motilidad gastrointestinal alterada, bradicardia, náuseas y vómitos (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>).

40 Otros esfuerzos de descubrimiento se han dirigido a la identificación de agonistas de mAChR M₁ directos para obtener aumentos en la función cognitiva. Dichos esfuerzos dieron como resultado la identificación de una gama de agonistas, ejemplificados por compuestos tales como xanomelina, AF267B, sabcomelina, milamelina y cevimelina. Se ha demostrado que muchos de estos compuestos son altamente eficaces en modelos preclínicos de cognición en roedores y/o primates no humanos. La milamelina ha mostrado eficacia frente a los déficits inducidos por escopolamina
45 en la memoria espacial y de trabajo en roedores; la sabcomelina mostró eficacia en una tarea de discriminación visual de objetos en titíes y la xanomelina revirtió los déficits inducidos por antagonistas de mAChR en el rendimiento cognitivo en un paradigma de evitación pasiva.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común (26,6 millones de personas en todo el mundo en 2006) que afecta a los ancianos, dando como resultado una profunda pérdida de memoria y disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos secuelas cerebrales distintivas: agregados de placas amiloides, compuestas en gran parte por péptido amiloide- β (A β) y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se cree que la acumulación de A β es la característica más importante en la progresión de la EA y, como tal, muchas supuestas terapias para el tratamiento de la EA se dirigen actualmente
50 a la inhibición de la producción de A β . A β deriva de la escisión proteolítica de la proteína precursora de amiloide unida a membrana (APP). APP se procesa por dos vías, no amiloidogénica y amiloidogénica. La escisión de APP por la γ -secretasa es común a ambas vías, pero en el primer anterior, la APP se escinde por una α -secretasa para producir APP α soluble. El sitio de escisión está dentro de la secuencia de A β , impidiendo de este modo su formación. Sin embargo, en la vía amiloidogénica, APP se escinde por la β -secretasa para producir APP β soluble y también A β . Los estudios *in vitro* han demostrado que los agonistas de mAChR pueden promover el procesamiento de APP hacia la vía no amiloidogénica soluble. Los estudios *in vivo* mostraron que el agonista de mAChR, AF267B, alteró una patología similar a una enfermedad en el ratón transgénico 3xTgAD, un modelo de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo *et al.*, 2006 *Neuron*). Por último, se ha demostrado que el agonista de mAChR cevimelina proporciona una reducción pequeña, pero significativa, en los niveles de líquido cefalorraquídeo de A β en pacientes
60 con Alzheimer, demostrando de este modo la posible eficacia modificadora de la enfermedad (Nitsch *et al.*, 2000 *Neurol*).

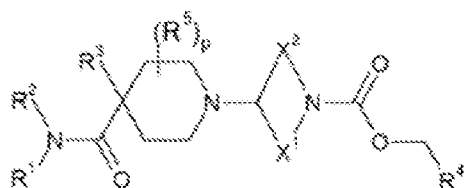
Asimismo, los estudios preclínicos han sugerido que los agonistas de mAChR muestran un perfil similar a un antipsicótico atípico en una gama de paradigmas preclínicos. El agonista de mAChR, xanomelina, revierte una serie de comportamientos impulsados por la dopamina, incluyendo la locomoción inducida por anfetaminas en ratas, la escalada inducida por apomorfina en ratones, el giro impulsado por agonista de dopamina en ratas lesionadas 6-OH-DA unilaterales y agitaciones motoras inducidas por anfetaminas en monos (sin responsabilidad de EPS). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, el disparo de las células dopaminérgicas y la evitación condicionada, e induce la expresión de c-fos en el córtex prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado de las ratas. Todos estos datos sugieren un perfil de tipo antipsicótico atípico (Mirza *et al.*, 1999 *CNS Drug Rev*). Los receptores muscarínicos también se han implicado en la neurobiología de la adicción. Los efectos de refuerzo de la cocaína y otras sustancias adictivas están mediados por el sistema dopaminérgico mesolímbico donde los estudios conductuales y neuroquímicos han demostrado que los subtipos de receptores muscarínicos colinérgicos desempeñan funciones importantes en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica. Por ejemplo, los ratones M(4) (-/-) demostraron un comportamiento impulsado por la recompensa significativamente potenciado como resultado de la exposición a la cocaína (Schmidt *et al.* *Psychopharmacology* (2011) agosto; 216(3):367-78). Además, se ha demostrado que la xanomelina bloquea los efectos de la cocaína en estos modelos.

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

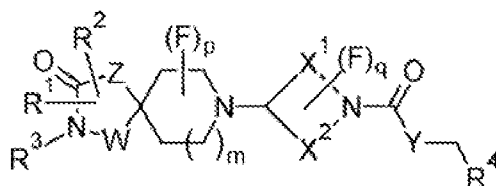
Los receptores muscarínicos están implicados en el dolor central y periférico. El dolor puede dividirse en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo cumple una función protectora importante para mantener el organismo a salvo de estímulos que pueden producir daño tisular, sin embargo, se requiere el manejo del dolor postquirúrgico. El dolor inflamatorio puede ocurrir por muchas razones, incluyendo el daño tisular, la respuesta autoinmunitaria y la invasión de patógenos y se desencadena por la acción de mediadores inflamatorios tales como neuropéptidos y prostaglandinas que dan como resultado inflamación y dolor neuronales. El dolor neuropático se asocia a sensaciones dolorosas anormales a estímulos no dolorosos. El dolor neuropático se asocia a una serie de diferentes enfermedades/traumatismos, tales como una lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, diabetes (neuropatía diabética), infección vírica (tal como VIH o Herpes). También es común en el cáncer como resultado de la enfermedad o como un efecto secundario de la quimioterapia. Se ha demostrado que la activación de los receptores muscarínicos es analgésica en varios estados de dolor a través de la activación de receptores en la médula espinal y centros de dolor superiores en el cerebro. Aumentando los niveles endógenos de acetilcolina a través de inhibidores de acetilcolinesterasa, se ha demostrado que la activación directa de los receptores muscarínicos con agonistas o moduladores alostéricos tiene actividad analgésica. Por el contrario, el bloqueo de los receptores muscarínicos con antagonistas o usando ratones inactivados aumenta la sensibilidad al dolor. Se revisan pruebas de la función del receptor M₁ en el dolor en D. F. Fiorino y M. García-Guzmán, 2012.

Más recientemente, se ha identificado un pequeño número de compuestos que muestran una selectividad mejorada para el subtipo de mAChR M₁ sobre los subtipos de mAChR expresados periféricamente (Bridges *et al.*, 2008 *Bioorg Med Chem Lett*; Johnson *et al.*, 2010 *Bioorg Med Chem Lett*; Budzik *et al.*, 2010 *ACS Med Chem Lett*). A pesar de los niveles aumentados de selectividad frente al subtipo de mAChR M₃, algunos de estos compuestos conservan una actividad agonista significativa tanto en este subtipo como en el subtipo de mAChR M₂. En el presente documento se describe una serie de compuestos que muestran inesperadamente niveles altos de selectividad para el mAChR M₁ y/o M₄ sobre los subtipos de receptores M₂ y M₃.

El documento WO 2014/045031 A1 describe determinados compuestos agonistas muscarínicos M1/M4 de la siguiente fórmula estructural que contienen un grupo heterocíclico con puente:



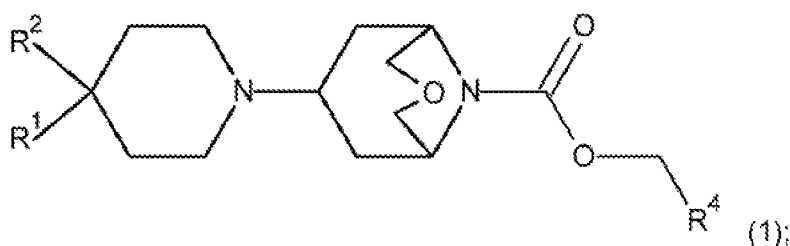
El documento WO 2015/140559 A1 describe determinados compuestos agonistas muscarínicos M1/M4 de la siguiente fórmula estructural que contienen un grupo heterocíclico con puente:



5

Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto de fórmula (1):



10

o una sal del mismo,
en donde:

- 15 R¹ se selecciona de NR⁵R⁶, CONR⁸R⁹; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;
R² se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxilo; amino; y un grupo hidrocarburo C₁₋₃ no aromático que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo
20 seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o R² se une a R¹ para formar un grupo espirocíclico opcionalmente sustituido;
R⁴ es H o un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;
25 R⁵ es COR⁷ o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor u opcionalmente sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos,
R⁷ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
R⁶ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor u opcionalmente sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o
30 R⁶ puede unirse junto con R⁵ o R⁷ para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos,
R⁸ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,
35 R⁹ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o R⁹ puede unirse junto con R⁸ para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

- 40 En una realización:
R¹ se une a R² para formar un anillo espirocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3, 4 o 5 átomos que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino o un anillo condensado adicional.

- 45 En una realización:
R¹ es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

- 50 En una realización, R¹ es NR⁵R⁶.

En una realización:

R^5 se selecciona de COCH_3 y un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático; o

R^5 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido; o

5 R^5 es COR^7 donde R^7 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido.

En una realización:

R^5 se selecciona de COCH_3 y un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático; o

10 R^5 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o los grupos alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino; o

15 R^5 es COR^7 donde R^7 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,

alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o

los grupos alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

20

En una realización:

R^6 se selecciona de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales en el anillo de fenilo se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o los grupos alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino; o

25

R^6 puede unirse junto con R^5 o R^7 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o los grupos alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

30

En una realización:

R^1 es CONR^8R^9 ;

35

R^8 es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático; y

R^9 es un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático; o

R^9 puede unirse junto con R^8 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

40

En una realización:

R^2 es H; o

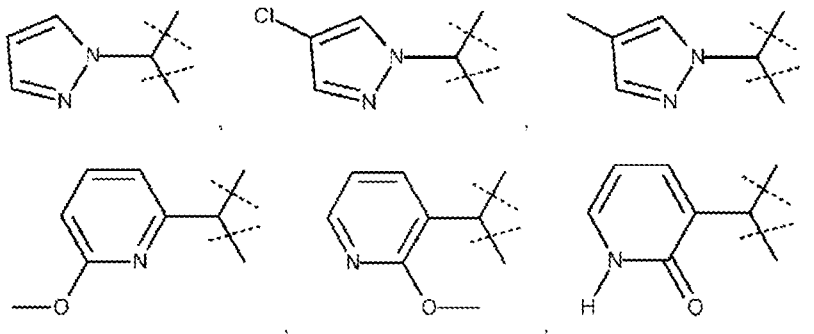
R^2 se une a R^1 para formar un anillo espirocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3, 4 o 5 átomos que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino o un anillo condensado adicional.

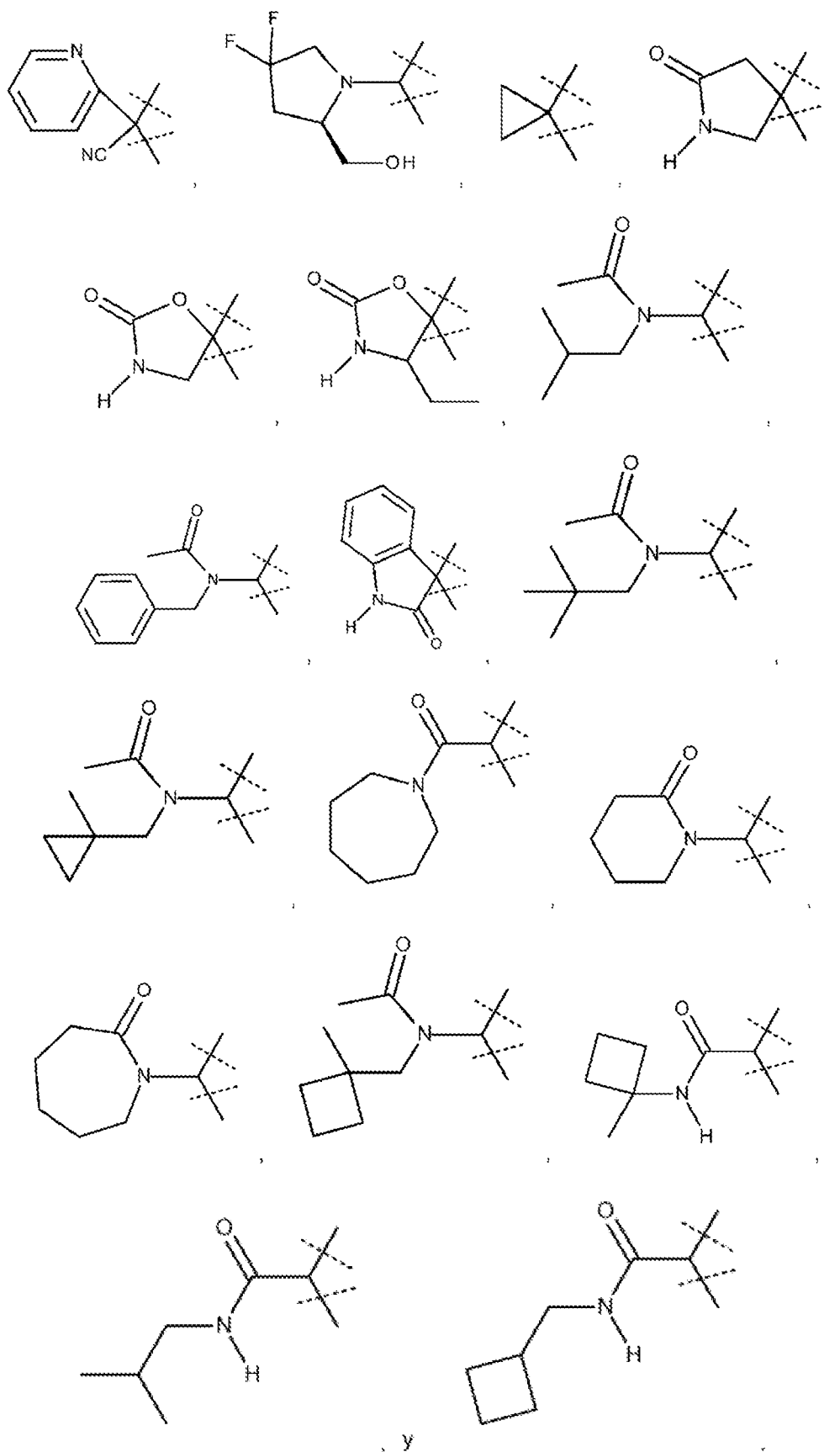
45

En una realización:

R^1R^2 se selecciona de:

50





En una realización:
R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.

En una realización, el compuesto se selecciona de;

- 5 7-[4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 10 7-[4-Ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-[(2R)-4,4-Difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo
- 7-(3-Oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 15 7-(2-Oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-(2-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin-1'-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-[Acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-[Acetil(2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 20 7-(4-[Acetil[(1-metilciclopropil)metil]amino]piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-(4-[Acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino]piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-[Acetil(bencil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-(2-Oxo-1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-(2-Oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 25 7-[4-[(1-Metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-[(2-Metilpropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-[(Ciclobutilmetil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-[4-(Azepan-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- 7-(4-(N-((1-Metilciclobutil)metil)acetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 30 7-(4-(N-Bencilacetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 35 7-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-Ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-[(2R)-4,4-Difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 40 7-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo
- 7-(3-Oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-(2-Oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-(2-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin-1'-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 45 7-[4-[Acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-[Acetil(2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-(4-[Acetil[(1-metilciclopropil)metil]amino]piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-(4-[Acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino]piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-(2-Oxo-1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 50 7-[4-(2-Oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-[(1-Metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-[(2-Metilpropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 7-[4-[(Ciclobutilmetil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo; y
- 7-[4-(Azepan-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
- 55 y sales de los mismos.

En una realización, el compuesto es;

- 60 7-[4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
- o una sal del mismo.

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 65 Un tercer aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con el primer aspecto para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico,

neuropático o inflamatorio.

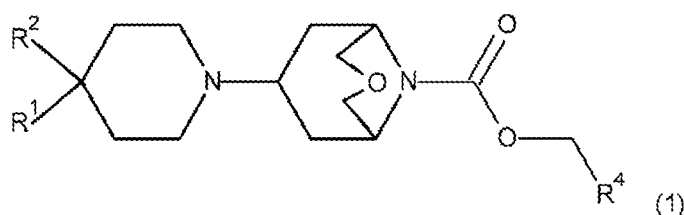
En una realización:
el trastorno cognitivo es la enfermedad de Alzheimer.

Descripción detallada

Las referencias a métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* en esta descripción han de interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en esos métodos.

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas de receptores muscarínicos M_1 y/o M_4 . Más particularmente, la invención proporciona compuestos que presentan selectividad por el receptor M_1 o M_4 con respecto a los subtipos de receptores M_2 y M_3 .

Los compuestos descritos en el presente documento son compuestos de fórmula (1):



o una sal del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de NR^5R^6 , $CONR^8R^9$, un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; o R^1 se une a R^2 para formar un grupo espirocíclico opcionalmente sustituido;

R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxil; amino; y un grupo hidrocarburo C_{1-3} no aromático que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o R^2 se une a R^1 para formar un grupo espirocíclico opcionalmente sustituido;

R^4 es H o un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;

R^5 es COR^7 , un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor u opcionalmente sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o R^5 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos,

R^6 es hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor u opcionalmente sustituido con un anillo opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o R^6 puede unirse junto con R^5 o R^7 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos,

R^7 es un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o R^7 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos,

R^8 es hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o R^8 puede unirse junto con R^9 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, y

R^9 es un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor, o R^9 puede unirse junto con R^8 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

En una realización, R^1 es NR^5R^6 , $CONR^8R^9$, un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N; o R^1 se une a R^2 para formar un anillo espirocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3, 4 o 5 átomos que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N.

En una realización, R^1 es NR^5R^6 o $CONR^8R^9$.

En una realización, R^1 se une a R^2 para formar un anillo espirocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3, 4 o 5 átomos que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N.

En una realización, R^1 se une a R^2 para formar un anillo espirocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3, 4 o 5 átomos que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino o un anillo condensado adicional.

5 En una realización, R^1 es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N.

10 En una realización, R^1 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno.

15 En una realización, R^1 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

20 En una realización, R^5 se selecciona de COR^7 , un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con un anillo aromático de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, o R^5 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o R^7 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

25 En una realización, R^5 es $COCH_3$, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático o R^5 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido o R^5 es COR^7 donde R^7 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido.

30 En una realización, R^5 es $COCH_3$, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático o R^5 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C_1-C_3 o los grupos alcoxi C_1-C_3 pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, o R^5 es COR^7 donde R^7 puede unirse junto con R^6 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C_1-C_3 o los grupos alcoxi C_1-C_3 pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

35 En una realización, R^6 se selecciona de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con un anillo aromático opcionalmente sustituido de 6 miembros que contiene 0, 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, o R^6 puede unirse junto con R^5 o R^7 para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

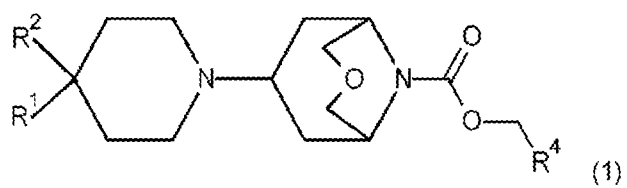
40 En una realización, R^6 es hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con un anillo fenilo opcionalmente sustituido, o R^6 puede unirse junto con R^5 o R^7 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido.

45 En una realización, R^6 es hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales en el anillo de fenilo se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C_1-C_3 o los grupos alcoxi C_1-C_3 pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, o R^6 puede unirse junto con R^5 o R^7 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C_1-C_3 o los grupos alcoxi C_1-C_3 pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

50 En una realización, R^8 es hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático, o R^8 puede unirse junto con R^9 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

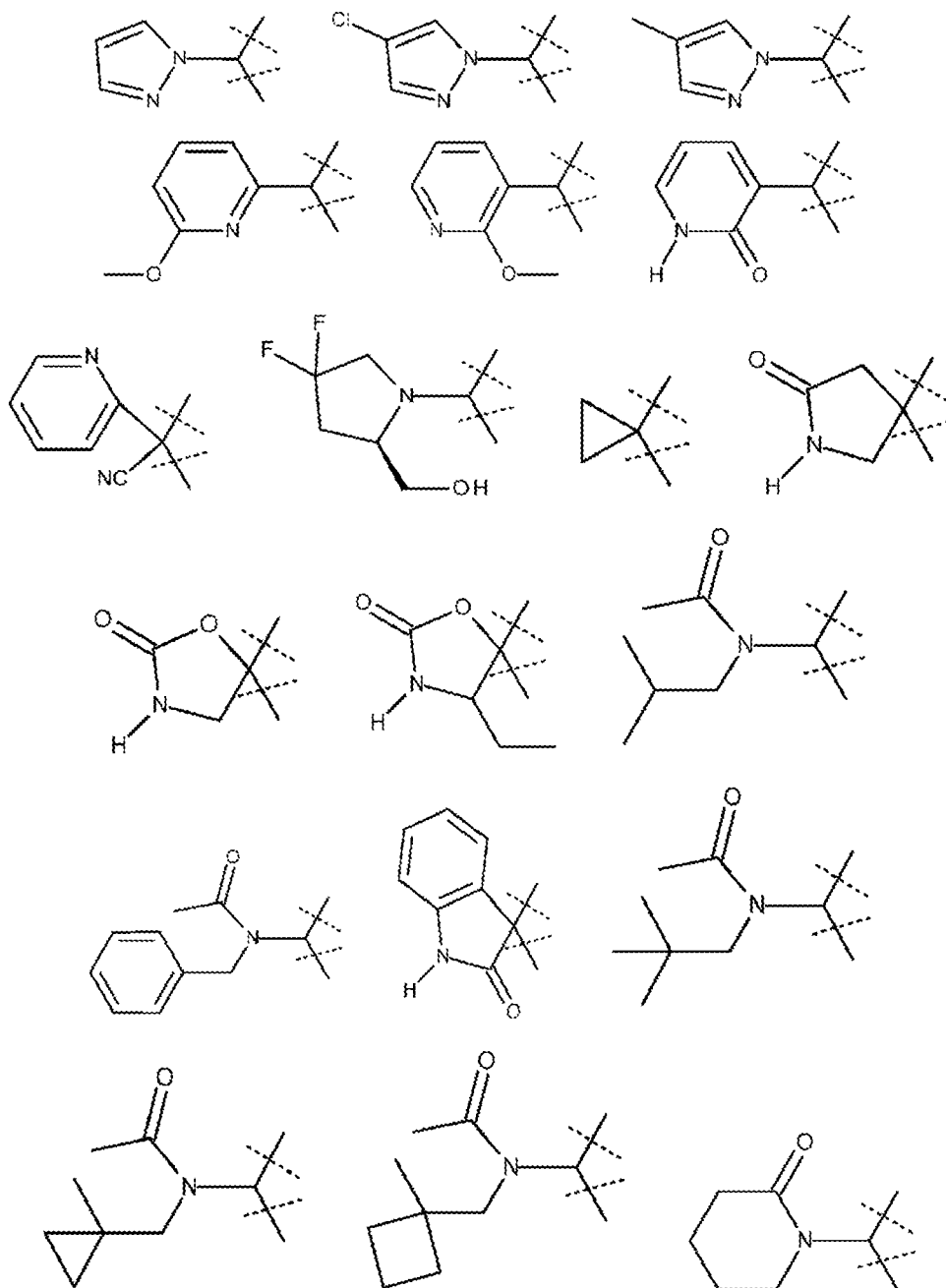
55 En una realización, R^9 es un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático, o R^9 puede unirse junto con R^8 para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

60 Una realización adicional es un compuesto de fórmula (1):



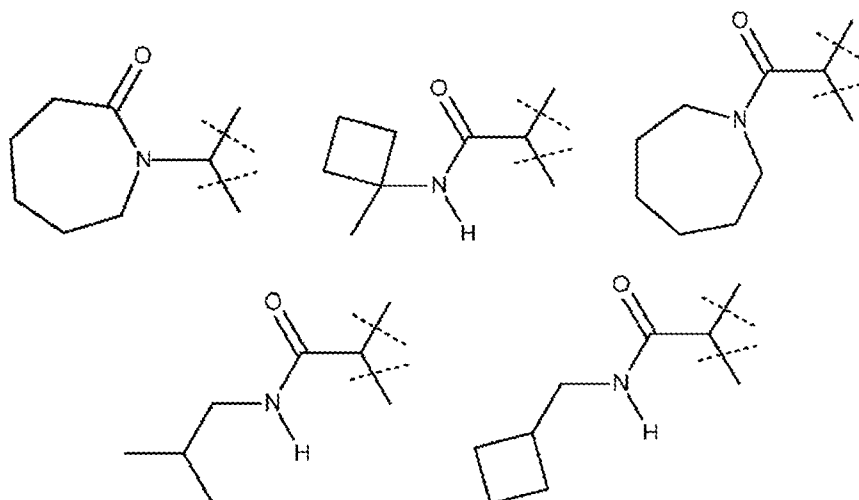
o una sal del mismo, en donde:
R¹R² se selecciona de:

5



10

15



5 En una realización, R^4 es H o un grupo hidrocarburo C_{1-4} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización, R^4 es H o un grupo hidrocarburo C_{1-3} acíclico opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

10 En una realización, R^4 es H o un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo alquinilo C_{1-2} .

En una realización, R^4 se selecciona de H, metilo, fluorometilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.

15 En una realización, R^4 es metilo.

En una realización, R^4 es H.

En una realización, el compuesto es como se define en uno cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 8-25.

20 En una realización, el compuesto tiene un peso molecular inferior a 550, por ejemplo, inferior a 500 o inferior a 450.

En una realización, el compuesto está en forma de una sal.

25 En una realización, la sal es una sal de adición de ácido.

En una realización, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Definiciones

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

El término "tratamiento", con respecto a los usos de los compuestos de fórmula (1), se usa para describir cualquier forma de intervención en la que se administra un compuesto a un sujeto que padece, o está en riesgo de padecer, o potencialmente está en riesgo de padecer la enfermedad o trastorno en cuestión. Por lo tanto, el término "tratamiento" cubre tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento en el que se muestran síntomas medibles o detectables de la enfermedad o trastorno.

40 La expresión "cantidad terapéutica eficaz", como se usa en el presente documento (por ejemplo, con respecto a métodos de tratamiento de una enfermedad o afección), se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, si la afección es el dolor, entonces la cantidad terapéutica eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar un nivel deseado de alivio del dolor. El nivel deseado de alivio del dolor puede ser, por ejemplo, la eliminación total del dolor o una reducción de la gravedad del dolor.

45 La expresión "grupo hidrocarburo no aromático" (como en "grupo hidrocarburo no aromático C_{1-5} " o "grupo hidrocarburo no aromático C_{1-5} acíclico" se refiere a un grupo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarburo puede estar totalmente saturado o puede contener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono, o mezclas de dobles y triples enlaces. El grupo hidrocarburo puede ser un grupo de cadena lineal o de cadena ramificada o puede consistir en o contener un grupo cíclico. Por lo tanto, la expresión hidrocarburo no aromático incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenil alquilo, etc.

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

- 5 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, cuando el número especificado de átomos de carbono lo permita, incluye grupos cicloalquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y grupos bicíclicos y tricíclicos. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos con puente tales como bicicloheptano, biciclooctano y adamantano.
- 10 En las definiciones de R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ anteriores, donde se indique, uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo no aromático pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos. Se apreciará que cuando un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, las valencias más bajas de los heteroátomos en comparación con el carbono significan que se unirán menos átomos a los heteroátomos con respecto a los que se habrían unido al átomo de carbono que se ha reemplazado. Por lo tanto, por ejemplo, el reemplazo de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH₂ por oxígeno (valencia de dos) significará que la molécula resultante contendrá dos átomos de hidrógeno menos y el reemplazo de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH₂ por nitrógeno (valencia de tres) significará que la molécula resultante contendrá un átomo de hidrógeno menos.
- 15 20 Los ejemplos de reemplazos con heteroátomos de átomos de carbono incluyen el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con oxígeno o azufre para proporcionar un éter -CH₂-O-CH₂- o tioéter -CH₂-S-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo CH₂-C≡CH con nitrógeno para proporcionar un grupo nitrilo (ciano) CH₂-C≡N, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- con C=O para proporcionar una cetona -CH₂-C(O)-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- con S=O o SO₂ para proporcionar un sulfóxido -CH₂-S(O)-CH₂- o sulfona -CH₂-S(O)₂-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con C(O)NH para proporcionar una amida -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con nitrógeno para proporcionar una amina -CH₂-NH-CH₂- y el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con C(O)O para proporcionar un éster (o ácido carboxílico) -CH₂-CH₂-C(O)-O-. En cada reemplazo de este tipo, debe permanecer al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo.

Sales

- Muchos compuestos de fórmula (1) pueden existir en forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido o, en determinados casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de la presente invención y las referencias a los compuestos de fórmula (1) incluyen las formas de sal de los compuestos como se definen en el presente documento.
- 35

Las sales son normalmente sales de adición de ácido.

- 40 Las sales de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o de base libre de estos compuestos con la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.
- 45

- Pueden formarse sales de adición de ácido con una gran diversidad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de adición de ácido incluyen mono o disales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en los ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, alginico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α-oxoglutarico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálidos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxí-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-pirolutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebáico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.
- 50 55 60

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

Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales dependiendo del pKa del ácido a partir del que

se forma la sal.

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

10 Estereoisómeros

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

15 Isómeros geométricos

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

En consecuencia, en otra realización, la invención proporciona un isómero geométrico de un compuesto descrito en el presente documento.

25 Isómeros ópticos

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

En consecuencia, en otra realización, la invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento que contiene un centro quiral.

Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros *+* y *-*, o isómeros *d* y *l*) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4.^a Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114 y véase también Cahn, Ingold y Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415. Los isómeros ópticos pueden separarse mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral) y dichas técnicas son bien conocidas por el experto en la materia. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisómeras con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluidoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)-alcanforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y, después, disociando las sales para proporcionar el enantiómero individual de la base libre.

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

En consecuencia, en otra realización, la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto descrito en el presente documento que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos el 55 % (por ejemplo, al menos el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto descrito en el presente documento está presente en forma de un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

En una realización general, el 99 % o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto (o compuesto para su uso) descrito en el presente documento está presente en forma de un único isómero óptico.

Por ejemplo, en una realización, el compuesto está presente en forma de un único enantiómero.

En otra realización, el compuesto está presente en forma de un único diastereoisómero.

La invención también proporciona mezclas de isómeros ópticos, que pueden ser racémicos o no racémicos.

En una realización, el compuesto está en forma de mezcla racémica de isómeros ópticos.

En una realización, el compuesto está en forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

5 Isótopos

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

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

Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la invención, el compuesto descrito en el presente documento no contiene isótopos radiactivos. Se prefieren dichos compuestos para su uso terapéutico. En otra realización, sin embargo, el compuesto descrito en el presente documento puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Solvatos

Los compuestos de fórmula (1) como se describen en el presente documento pueden formar solvatos. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura en estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (denominado a continuación como el disolvente solvatante). Los ejemplos de dichos disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse recristalizando los compuestos de la invención con un disolvente o una mezcla de disolventes que contengan el disolvente solvatante. Se puede determinar si se ha formado o no un solvato en cualquier caso dado sometiendo cristales del compuesto a análisis usando técnicas bien conocidas y convencionales tales como análisis termogravimétrico (TGE, por sus siglas en inglés), calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y cristalografía de rayos X. Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Son solvatos particularmente preferidos los hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

En una realización, el compuesto está en forma de un solvato.

En una realización, el solvato es un hidrato.

Para consultar un análisis más detallado de los solvatos y los métodos utilizados para fabricarlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Segunda edición, publicado por SSCI, Inc de West Lafayette, IN, EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

Como alternativa, en lugar de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por lo tanto, en otra realización, la invención proporciona un compuesto como se describe en el presente documento en forma anhidra (por ejemplo, forma cristalina anhidra).

Formas cristalinas y amorfas

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

En una realización, el compuesto está en forma cristalina.

En una realización, el compuesto es del 50 % al 100 % cristalino y, más particularmente, es al menos un 50 % cristalino, o al menos un 60 % cristalino, o al menos un 70 % cristalino, o al menos un 80 % cristalino, o al menos un 90 % cristalino, o al menos un 95 % cristalino, o al menos un 98 % cristalino, o al menos un 99 % cristalino, o al menos un 99,5 % cristalino, o al menos un 99,9 % cristalino, por ejemplo, un 100% cristalino.

En una realización, el compuesto está en forma amorfa.

10 Profármacos

Los compuestos de fórmula (1) como se describen en el presente documento pueden presentarse en forma de un profármaco. Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierta *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de fórmula (1), como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ($-C(=O)OR$) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquier grupo hidroxilo presente en el compuesto precursor, cuando sea adecuado, antes de la protección de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto precursor, seguido de desprotección, en caso necesario.

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para proporcionar el compuesto activo o un compuesto que, tras su reacción química adicional, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glucósido o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

En consecuencia, en el presente documento se describe un profármaco de un compuesto descrito en el presente documento en donde el compuesto contiene un grupo funcional que es convertible en condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxilo o grupo amino.

30 Complejos y clatratos

La fórmula (1) además abarca complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos descritos en el presente documento.

En consecuencia, en otra realización, la invención proporciona un compuesto descrito en el presente documento en forma de complejo o clatrato.

40 Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas de receptores muscarínicos M_1 y/o M_4 . La actividad muscarínica de los compuestos puede determinarse usando el ensayo Fosfo-ERK1/2 que se describe en el Ejemplo A a continuación.

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

Algunos compuestos de la invención tienen actividad tanto en los receptores M_1 y M_4 y algunos tienen actividad en el receptor M_4 .

En una realización, el compuesto es para su uso en medicina.

En una realización, el compuesto es para su uso como agonista de receptores muscarínicos M_1 y/o M_4 .

En una realización, el compuesto es un agonista de receptores muscarínicos M_1 que tiene una pCE_{50} superior a 6,9 y una $E_{m\acute{a}x}$ de al menos 80 contra el receptor M_1 en el ensayo del Ejemplo A del presente documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.

En una realización, el compuesto es un agonista de receptores muscarínicos M_1 que tiene una pCE_{50} superior a 7,0.

En una realización, el compuesto tiene una $E_{m\acute{a}x}$ de al menos 90 contra el receptor M_1 .

En una realización, el compuesto es un agonista de receptores muscarínicos M_1 y M_4 que tiene una pCE_{50} en el intervalo de 6,0 a 7,8 y una $E_{m\acute{a}x}$ de al menos 70 contra los receptores muscarínicos M_1 y M_4 en el ensayo del Ejemplo A del presente documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.

5 En una realización, el compuesto es un agonista de receptores muscarínicos M_4 que tiene una pCE_{50} superior a 7,0.

En una realización, el compuesto tiene una $E_{m\acute{a}x}$ de al menos 90 contra el receptor M_4 .

10 En una realización, el compuesto es un agonista de receptores muscarínicos M_4 que tiene una pCE_{50} en el intervalo de 6,0 a 7,8 y una $E_{m\acute{a}x}$ de al menos 70 contra el receptor muscarínico M_4 en el ensayo del Ejemplo A del presente documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.

15 En una realización, el compuesto es selectivo para el receptor M_1 y M_4 en comparación con los receptores muscarínicos M_2 y M_3 .

En una realización, el compuesto es selectivo para el receptor M_4 en comparación con los receptores muscarínicos M_2 y M_3 .

20 En una realización, el compuesto es selectivo para el receptor M_1 en comparación con los receptores muscarínicos M_2 , M_3 y M_4 .

En una realización, el compuesto es selectivo para el receptor M_4 en comparación con los receptores muscarínicos M_1 , M_2 y M_3 .

25 En una realización, el compuesto tiene una pCE_{50} de menos de 5 y una $E_{m\acute{a}x}$ de menos de 50 contra los subtipos de receptores muscarínicos M_2 y M_3 .

30 En una realización, el compuesto tiene una pCE_{50} de menos de 4,5 y una $E_{m\acute{a}x}$ de menos de 30 contra los subtipos de receptores muscarínicos M_2 y M_3 .

En una realización, el compuesto es para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por los receptores muscarínicos M_1 y/o M_4 .

35 En virtud de su actividad agonista de receptores muscarínicos M_1 y/o M_4 , los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M_1 y/o M_4 , y también puede usarse en el tratamiento de diversos tipos de dolor.

40 En una realización, el compuesto es para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico.

En una realización, el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, surge de o se asocia a una afección seleccionada de alteración cognitiva, alteración cognitiva leve (incluyendo la alteración cognitiva leve debido a la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Alzheimer prodrómica), demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia presenil, demencia senil, ataxia de Friederich, síndrome de Down, corea de Huntington, hipercinesia, manía, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer (incluyendo la enfermedad de Alzheimer prodrómica y las fases 1, 2 y 3 de la enfermedad de Alzheimer temprana como se define en el documento de la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. "Early Alzheimer's disease: Developing Drugs for Treatment" disponible en fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM596728.pdf), parálisis supranuclear progresiva, alteración de las funciones cognitivas, incluyendo la atención, orientación, trastornos del aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y alteración de la memoria asociado a la edad) y función del lenguaje; alteración cognitiva como resultado de un ictus, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el SIDA u otros estados de demencia tales como la demencia por múltiples infartos, demencia alcohólica, demencia relacionada con hipotiroidismo y demencia asociada a otros trastornos degenerativos tales como atrofia cerebelosa y esclerosis lateral amiotrófica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden provocar alteración cognitiva tales como delirio o depresión (estados de pseudodemencia) traumatismo, traumatismo craneal, declive cognitivo relacionado con la edad, ictus, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, alteración cognitiva relacionada con la edad, alteración cognitiva relacionada con el autismo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento postelectroconvulsivo; trastornos cognitivos debidos al abuso de drogas o a la abstinencia de drogas, incluyendo nicotina, cannabis, anfetamina, cocaína, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y trastornos discínéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides, alucinógenos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis debida a neoplasia, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o narcolepsia, psicosis debida al

abuso de drogas o a la abstinencia de drogas, trastornos bipolares y trastorno esquizoafectivo.

En una realización, el compuesto es para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy.

5

En una realización, el compuesto es para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un ser humano, por ejemplo, un ser humano que necesita dicho tratamiento), método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

10

En una realización, el trastorno cognitivo comprende, surge de o se asocia a una afección como se ha definido anteriormente en el presente documento.

15

En una realización, el trastorno cognitivo surge de o se asocia a la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy.

En una realización, el trastorno cognitivo es la esquizofrenia.

20

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo.

En una realización, el trastorno cognitivo comprende, surge de o se asocia a una afección como se ha definido anteriormente en el presente documento.

25

En una realización, el trastorno cognitivo surge de o se asocia a la enfermedad de Alzheimer o la demencia con cuerpos de Lewy.

En una realización, el trastorno cognitivo es la esquizofrenia.

30

En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento o la disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor osteoartítico, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico o dolor por cáncer.

35

En el presente documento también se describe un método de tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor osteoartítico, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico o dolor por cáncer, método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

40

En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de los ojos secos y la boca seca, incluyendo el síndrome de Sjogren.

45

En el presente documento también se describe un método de tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de los ojos secos y la boca seca, incluyendo el síndrome de Sjogren, método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

50

En el presente documento también se describe el uso de un compuesto descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, la artritis, migraña, cefaleas en racimo, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor osteoartítico, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico o dolor por cáncer o para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de los ojos secos y la boca seca, incluyendo el síndrome de Sjogren.

55

60

En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de lesiones cutáneas, por ejemplo, debidas al pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, penfigoide y otras afecciones cutáneas con ampollas.

65

En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el

tratamiento, prevención, mejoría o reversión de afecciones asociadas a la función y la motilidad gastrointestinales alteradas tales como dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, reflujo ácido gastroesofágico (RGE) y dismotilidad esofágica, síntomas de gastroparesia y diarrea crónica.

5 En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de una disfunción olfativa tal como el síndrome de Bosma-Henkin-Christiansen, envenenamiento químico (por ejemplo, selenio y plata), hipopituitarismo, síndrome de Kallmann, fracturas de cráneo, terapia tumoral y glándula tiroides hipoactiva.

10 En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de la adicción.

En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, el TDAH, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette y otros síndromes asociados a la disfunción dopaminérgica como un factor patológico subyacente que impulsa la enfermedad.

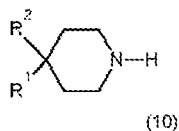
15 En el presente documento también se describe un compuesto descrito en el presente documento para su uso en el tratamiento de síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD; incluyendo agitación, agresividad verbal, agresividad física, depresión, ansiedad, comportamiento motor anómalo, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, apatía, desinhibición, impulsividad, delirios, alucinaciones, cambios en el sueño y cambios en el apetito).

Métodos para la preparación de compuestos de fórmula (1)

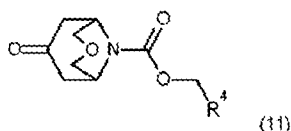
25 Pueden prepararse compuestos de fórmula (1) de acuerdo con métodos de síntesis bien conocidos por el experto en la materia y como se describe en el presente documento.

En consecuencia, en otra realización, la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto como se describe en el presente documento, proceso que comprende:

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

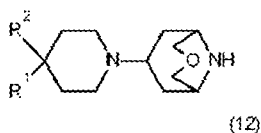


35 con un compuesto de fórmula (11):



40 en condiciones de aminación reductora; en donde R¹, R² y R⁴ son como se han definido anteriormente en el presente documento; o

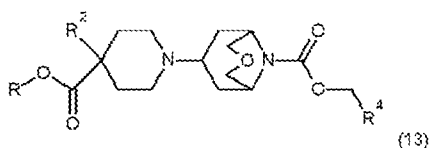
B) la reacción de un compuesto de fórmula (12):



45 con un compuesto de fórmula GS-C(=O)-O-CH₂-R⁴; en donde R¹, R² y R⁴ son como se han definido anteriormente en el presente documento y LG representa un grupo saliente adecuado tal como Cl, 1-imidazol o 4-nitrofenol; o

50 (C) cuando se requiere preparar un compuesto de fórmula (1) en donde R¹ comprende CONR⁸R⁹:

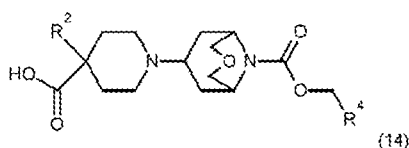
la reacción de un compuesto de fórmula (13):



con una amina de fórmula R^8R^9NH ; en donde R representa un grupo adecuado tal como metil- o etil- y R^2 , R^4 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente en el presente documento; o

(D) cuando se requiere preparar un compuesto de fórmula (1) en donde R^1 comprende $CONR^8R^9$:

la reacción de un compuesto de fórmula (14):



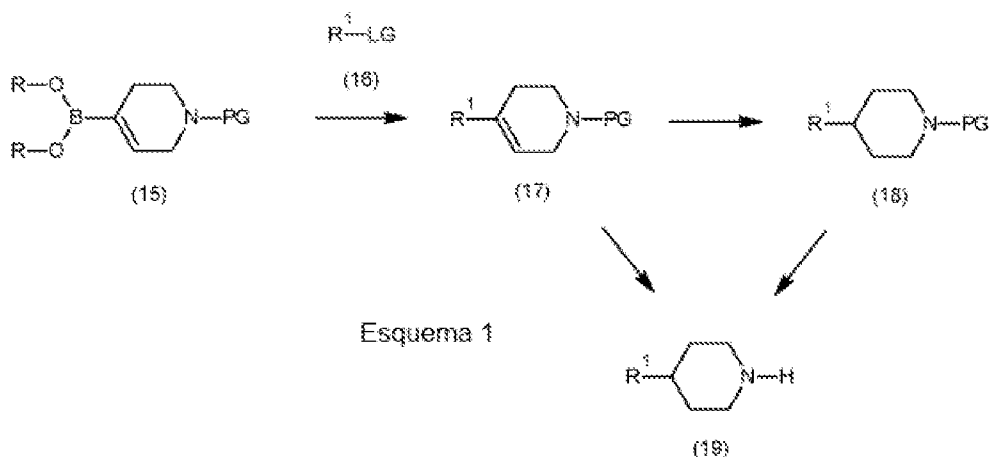
con una amina de fórmula R^8R^9NH ; en donde R^2 , R^4 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente en el presente documento;

y, opcionalmente:

(E) convertir un compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1).

En la variante de proceso (A), la cetona (11) se hace reaccionar con la amina (10) en condiciones de aminación reductora. La reacción de aminación reductora se realiza normalmente a temperatura ambiente a calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C) usando un agente reductor de borohidruro tal como triacetoxi-borohidruro de sodio (STAB) en un disolvente tal como diclorometano (DCM), dicloroetano (DCE), N,N-dimetilformamida (DMF) o metanol (MeOH) que contiene un ácido tal como ácido acético (AcOH) o ácido trifluoroacético (TFA) o cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_3$) en combinación con cloruro de cinc ($ZnCl_2$) en un disolvente tal como MeOH, o STAB en un disolvente tal como DCM o DCE que contiene un ácido tal como AcOH o TFA en combinación con tetraisopropóxido de titanio ($Ti(O^iPr)_4$). Opcionalmente, la amina (10) puede estar presente en la reacción en forma de una sal de ácido tal como una sal de cloruro de hidrógeno (HCl), bromuro de hidrógeno (HBr) o TFA, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como trietilamina (TEA) o N,N-diisopropilamina (DIPEA).

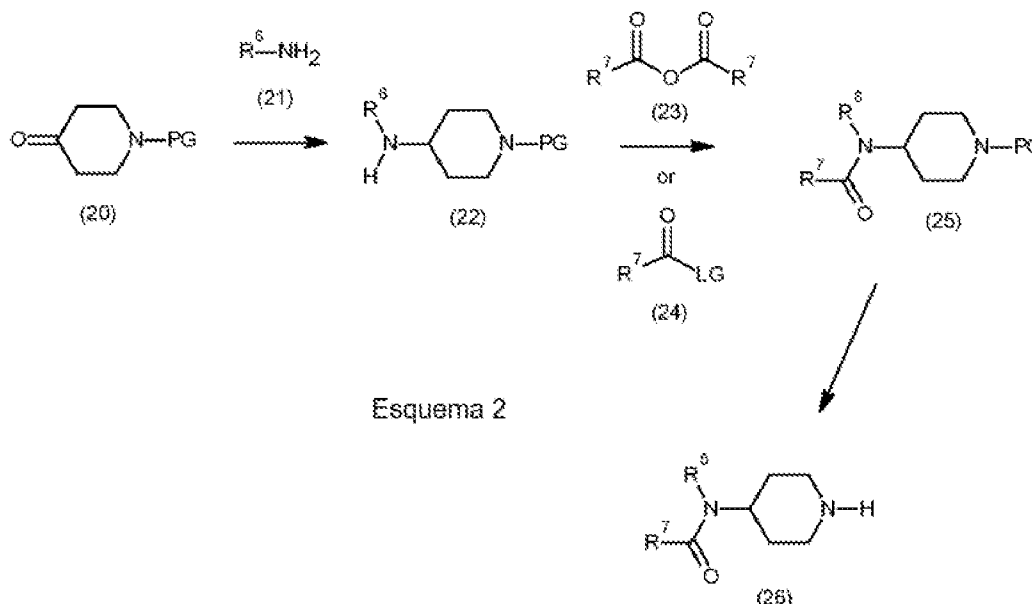
Las aminas de fórmula (10) pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse mediante una diversidad de métodos diferentes que existen en la técnica y que son bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, cuando se requiere preparar un compuesto de fórmula (1) en donde R^1 comprende un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido y R^2 es hidrógeno, pueden prepararse aminas de fórmula (10) mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 1 a continuación:



Por lo tanto, un compuesto de fórmula (15), en donde R es hidrógeno, o los dos grupos R se unen como $-C(CH_3)_2-$ $C(CH_3)_2-$, y GP representa un grupo protector adecuado tal como *tert*-butiloxycarbonilo (BOC), benciloxi carbonilo (CBZ) o bencilo (Bn), puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (16), en donde R^1 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido y GS representa un grupo saliente adecuado tal como halógeno (por

ejemplo, yoduro, bromuro o cloruro) o un éster de ácido sulfónico (por ejemplo, un tosilato, mesilato o triflato), en condiciones de acoplamiento de "Suzuki" catalizadas por paladio adecuadas que son bien conocidas por el experto en la materia, para formar un compuesto de fórmula (17). Por ejemplo, las condiciones de acoplamiento catalizadas por paladio adecuadas pueden comprender la reacción con un catalizador adecuado tal como acetato de paladio(II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) o dicloruro de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) opcionalmente en presencia de un ligando adecuado tal como triciclohexilfosfina ($\text{P}(\text{C}_6\text{H}_{11})_3$), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (RuPhos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos), en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio (K_2CO_3), fosfato de potasio (K_3PO_4), terc-butóxido de potasio (KO^tBu), acetato de potasio (KOAc), carbonato de sodio (Na_2CO_3) o carbonato de cesio (Cs_2CO_3), en un disolvente adecuado tal como benceno, tolueno, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, H_2O , etanol (EtOH) o DMF, o una mezcla de dos o más de los disolventes mencionados anteriormente, a una temperatura de temperatura ambiente a aproximadamente 150°C , opcionalmente usando un recipiente sellado a una presión de reacción superior a la presión atmosférica, opcionalmente usando calentamiento convencional o calentamiento por microondas. Una vez formado, el compuesto de fórmula (17) puede reducirse usando condiciones de hidrogenación adecuadas para formar un compuesto de fórmula (18). Las condiciones de hidrogenación adecuadas podrían ser la reacción con hidrógeno (H_2) en presencia de un catalizador de paladio sobre carbono (Pd/C) en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C . Una vez formado, el grupo protector GP puede retirarse del compuesto de fórmula (18) usando condiciones adecuadas para formar amina (19). Por ejemplo, cuando el grupo protector GP es BOC, entonces las condiciones adecuadas para efectuar su retirada podrían ser la reacción con un ácido tal como HCl en un disolvente tal como 1,4-dioxano o dietil éter (Et_2O) o TFA en un disolvente tal como DCM. Como alternativa, cuando el grupo protector GP es CBZ o Bn, entonces puede formarse amina (19) directamente a partir del compuesto de fórmula (17) en una etapa usando condiciones de hidrogenación adecuadas tales como la reacción con H_2 en presencia de un catalizador de Pd/C o hidróxido de paladio sobre carbono ($\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C .

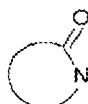
Como alternativa, cuando se requiere preparar un compuesto de fórmula (1) en donde R^2 es hidrógeno y R^1 comprende NR^6COR^7 , en donde R^6 es un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático y R^7 es como se ha definido anteriormente en el presente documento, pueden prepararse aminas de fórmula (10) mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 2 a continuación:



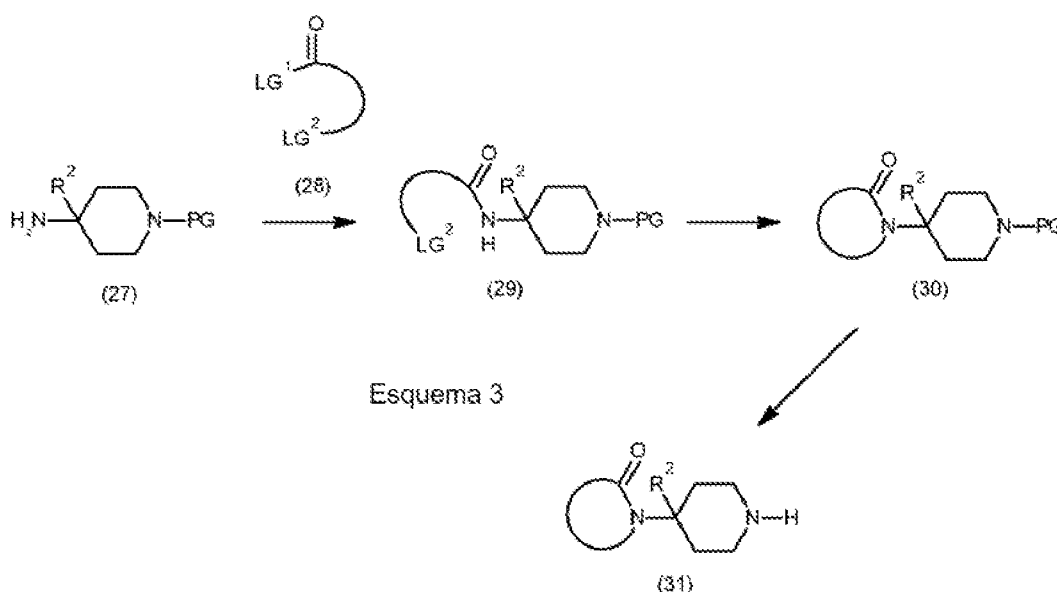
Por lo tanto, una cetona de fórmula (20), en donde GP representa un grupo protector adecuado tal como BOC, CBZ o Bn, puede hacerse reaccionar con una amina de fórmula (21), en donde R^6 es un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático, en condiciones de aminación reductora para formar un compuesto de fórmula (22). La reacción de aminación reductora se realiza normalmente a temperatura ambiente a calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C) usando un agente reductor de borohidruro tal como STAB en un disolvente tal como DCM, DCE, DMF o MeOH que contiene un ácido tal como AcOH o TFA, o NaCNBH_3 en combinación con ZnCl_2 en un disolvente tal como MeOH , o STAB en un disolvente tal como DCM o DCE que contiene un ácido tal como AcOH o TFA en combinación con $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Opcionalmente, la amina de fórmula (21) puede estar presente en la reacción en forma de una sal de ácido tal como una sal de HCl , HBr o TFA, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA. Como alternativa, cuando el grupo protector GP no es lábil en condiciones

de hidrogenación, la reacción de aminación reductora puede lograrse usando H_2 en presencia de un catalizador de Pd/C o $Pd(OH)_2/C$ en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C. Una vez formado, el compuesto de fórmula (22) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (23) o un compuesto de fórmula (24), en donde R^7 es como se ha definido anteriormente en el presente documento y GS representa un grupo OH o un grupo saliente adecuado tal como Cl, 1-imidazol o $RO(C=O)O$ (en donde R representa un grupo tal como etil- o isobutil-) en condiciones de acilación para formar amida (25). Para la reacción entre el compuesto de fórmula (22) y un compuesto de fórmula (23), las condiciones de acilación adecuadas podrían ser la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA. Para la reacción entre el compuesto de fórmula (22) y un compuesto de fórmula (24), en donde GS representa un grupo OH, un experto en la materia sabrá bien que existen muchas condiciones adecuadas en la técnica para efectuar la formación de amida (25). Por ejemplo, la reacción con un reactivo de acoplamiento de amida tal como diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de etil-(*N,N'*-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU) o 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisforinano-2,4,6-trióxido (T3P), opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA, opcionalmente en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. Como alternativa, para la reacción entre el compuesto de fórmula (22) y un compuesto de fórmula (24), en donde GS representa un grupo saliente tal como Cl, 1-imidazol o $RO(C=O)O$ (en donde R representa un grupo tal como etil- o isobutil-), las condiciones de acilación adecuadas podrían ser la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA. Una vez formado, el grupo protector GP puede retirarse del compuesto de fórmula (25) usando condiciones adecuadas para formar amina (26). Por ejemplo, cuando el grupo protector GP es BOC, entonces las condiciones adecuadas para efectuar su retirada podrían ser la reacción con un ácido tal como cloruro de hidrógeno (HCl) en un disolvente tal como 1,4-dioxano o Et_2O , o TFA en un disolvente tal como DCM. Como alternativa, cuando el grupo protector GP es CBZ o Bn, entonces las condiciones de desprotección adecuadas podrían ser la reacción con H_2 en presencia de un catalizador de Pd/C o $Pd(OH)_2/C$ en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

Como alternativa, cuando se requiere preparar un compuesto de fórmula (1) en donde R^1 es un anillo de lactama monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido de la forma:



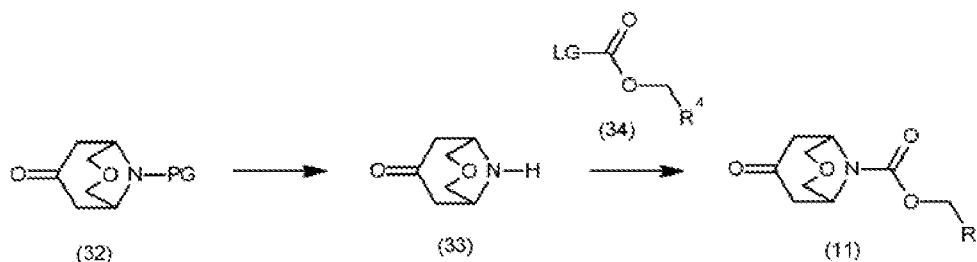
pueden prepararse aminas de fórmula (10) mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 3 a continuación:



Por lo tanto, una amina de fórmula (27), en donde R^2 es como se ha definido anteriormente en el presente documento y GP representa un grupo protector adecuado tal como BOC, CBZ o Bn, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (28), en donde GS^1 y GS^2 pueden ser iguales o diferentes y representar grupos salientes adecuados, para

formar una amida de fórmula (29). Por ejemplo, GS¹ podría representar un grupo OH o un grupo tal como Cl, 1-imidazol o RO(C=O)O (en donde R representa un grupo tal como etil- o isobutil-) y GS² podría representar un halógeno tal como Cl, Br o I, o un éster de ácido sulfónico tal como un tosilato (OT), mesilato (OMs) o triflato (OTf). Cuando GS¹ representa un grupo OH, una amida de fórmula (29) puede formarse a partir de un compuesto de fórmula (27) y un compuesto de fórmula (28) usando un reactivo de acoplamiento de amida tal como DIC, EDC, PyBOP, HATU, COMU o T3P, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA, opcionalmente en presencia de HOBT, en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. Como alternativa, cuando GS¹ representa un grupo tal como Cl, 1-imidazol o RO(C=O)O (en donde R representa un grupo tal como etil- o isobutil-), una amida de fórmula (29) puede formarse a partir de un compuesto de fórmula (27) y un compuesto de fórmula (28) por reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA. Una vez formada, la amida de fórmula (29) puede ciclarse para formar una lactama de fórmula (30). Las condiciones de ciclación típicas pueden ser el tratamiento con una base adecuada tal como hidruro de sodio (NaH), K₂CO₃, Cs₂CO₃, K^tOBu, TEA o DIPEA, en un disolvente adecuado tal como THF, DMF o N-metil-2-pirrolidona (NMP) a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. Una vez formado, el grupo protector GP puede retirarse de la lactama de fórmula (30) usando condiciones adecuadas para formar amina (31). Por ejemplo, cuando el grupo protector GP es BOC, entonces las condiciones adecuadas para efectuar su retirada podrían ser la reacción con un ácido tal como HCl en un disolvente tal como 1,4-dioxano o Et₂O, o TFA en un disolvente tal como DCM. Como alternativa, cuando el grupo protector GP es CBZ o Bn, entonces las condiciones de desprotección adecuadas podrían ser la reacción con H₂ en presencia de un catalizador de Pd/C o Pd(OH)₂/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

Pueden prepararse cetonas de fórmula (11) mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 4 a continuación:

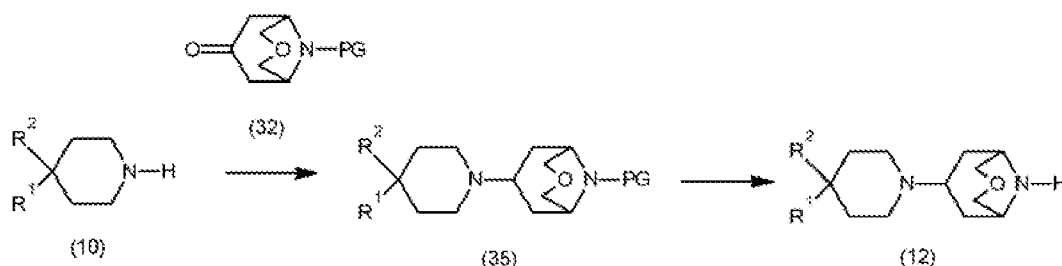


Esquema 4

Por lo tanto, una aminocetona protegida de fórmula (32), en donde GP representa un grupo protector adecuado tal como BOC, CBZ o Bn, puede desprotegerse para proporcionar aminocetona (33). Por ejemplo, cuando el grupo protector GP es BOC, entonces las condiciones adecuadas para efectuar su retirada podrían ser la reacción con un ácido tal como HCl en un disolvente tal como 1,4-dioxano o Et₂O, o TFA en un disolvente tal como DCM. Como alternativa, cuando el grupo protector GP es CBZ o Bn, entonces las condiciones de desprotección adecuadas podrían ser la reacción con H₂ en presencia de un catalizador de Pd/C o Pd(OH)₂/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C. Una vez formada, puede hacerse reaccionar aminocetona (33) con un compuesto de fórmula (34), en donde R⁴ es como se ha definido anteriormente en el presente documento y GS representa un grupo saliente adecuado tal como Cl, 1-imidazol o 4-nitrofenol, en condiciones adecuadas para formar cetona (11). Normalmente, dichas condiciones son una reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA.

En la variante de proceso (B), la amina de fórmula (12) normalmente se hace reaccionar con un compuesto de fórmula GS-C(=O)-O-CH₂-R⁴; en donde R⁴ es como se ha definido anteriormente en el presente documento y GS representa un grupo saliente adecuado tal como Cl, 1-imidazol o 4-nitrofenol, a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 50 °C en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA.

Pueden prepararse aminas de fórmula (12) mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 5 a continuación:

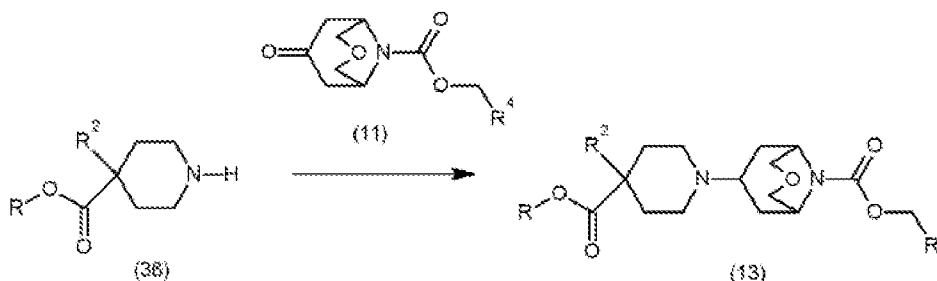


Esquema 5

Por lo tanto, una amina de fórmula (10), en donde R¹ y R² son como se han definido anteriormente en el presente documento, puede hacerse reaccionar con una cetona (32) en donde GP representa un grupo protector adecuado tal como BOC, CBZ o Bn, en condiciones de aminación reductora para formar un compuesto de fórmula (35). La reacción de aminación reductora se realiza normalmente a temperatura ambiente a calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C) usando un agente reductor de borohidruro tal como STAB en un disolvente tal como DCM, DCE, DMF o MeOH que contiene un ácido tal como AcOH o TFA, o NaCNBH₃ en combinación con ZnCl₂ en un disolvente tal como MeOH, o STAB en un disolvente tal como DCM o DCE que contiene un ácido tal como AcOH o TFA en combinación con Ti(OⁱPr)₄. Opcionalmente, la amina de fórmula (10) puede estar presente en la reacción en forma de una sal de ácido tal como una sal de HCl, HBr o TFA, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA. Como alternativa, cuando el grupo protector GP no es lábil en condiciones de hidrogenación, la reacción de aminación reductora puede lograrse usando H₂ en presencia de un catalizador de Pd/C o Pd(OH)₂/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C. Una vez formado, el grupo protector GP puede retirarse del compuesto de fórmula (35) usando condiciones adecuadas para formar una amina de fórmula (12). Por ejemplo, cuando el grupo protector GP es BOC, entonces las condiciones adecuadas para efectuar su retirada podrían ser la reacción con un ácido tal como HCl en un disolvente tal como 1,4-dioxano o Et₂O, o TFA en un disolvente tal como DCM. Como alternativa, cuando el grupo protector GP es CBZ o Bn, entonces las condiciones de desprotección adecuadas podrían ser la reacción con H₂ en presencia de un catalizador de Pd/C o Pd(OH)₂/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

En la variante de proceso (C), el éster de fórmula (13) se hace reaccionar con la amina de fórmula R⁸R⁹NH en condiciones adecuadas para efectuar la formación de una amida. Normalmente, dichas condiciones son la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 110 °C en un disolvente tal como tolueno en combinación con un reactivo tal como trimetilaluminio (Me₃Al), opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA. El experto en la materia sabrá bien que existen otras condiciones adecuadas para efectuar la formación de una amida a partir de un éster de fórmula (13) y una amina de fórmula R⁸R⁹NH, tal como la reacción en presencia de cloruro de isopropilmagnesio (ⁱPrMgCl) en un disolvente adecuado, o mediante calentamiento directo de un éster de fórmula (13) y una amina de fórmula R⁸R⁹NH juntos, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como TEA o DIPEA.

Un éster de fórmula (13) puede prepararse mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 6 a continuación:



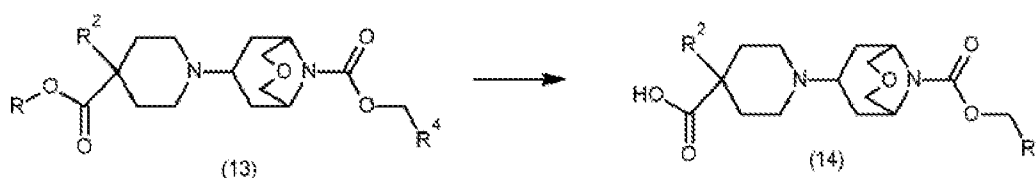
Esquema 6

Por lo tanto, un éster de fórmula (36), en donde R² es como se ha definido anteriormente en el presente documento y R representa un grupo adecuado tal como metil- o etil-, puede hacerse reaccionar con una cetona de fórmula (11), en donde R⁴ es como se ha definido anteriormente en el presente documento, en condiciones de aminación reductora para formar un éster de fórmula (13). La reacción de aminación reductora se realiza normalmente a temperatura ambiente a calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente

70 °C) usando un agente reductor de borohidruro tal como STAB en un disolvente tal como DCM, DCE, DMF o MeOH que contiene un ácido tal como AcOH o TFA, o NaCNBH₃ en combinación con ZnCl₂ en un disolvente tal como MeOH, o STAB en un disolvente tal como DCM o DCE que contiene un ácido tal como AcOH o TFA en combinación con Ti(OⁱPr)₄. Opcionalmente, la amina de fórmula (10) puede estar presente en la reacción en forma de una sal de ácido tal como una sal de HCl, HBr o TFA, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA. Como alternativa, cuando es adecuado, la reacción de aminación reductora puede lograrse usando H₂ en presencia de un catalizador de Pd/C o Pd(OH)₂/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

En la variante de proceso (D), el ácido carboxílico de fórmula (14) se hace reaccionar con la amina de fórmula R⁸R⁹NH en condiciones adecuadas para efectuar la formación de una amida. El experto en la materia sabrá bien que existen muchas condiciones adecuadas en la técnica para efectuar la formación de amida a partir de un ácido carboxílico de fórmula (14) y una amina de fórmula R⁸R⁹NH. Por ejemplo, la reacción con un reactivo de acoplamiento de amida, tal como DIC, EDC, PyBOP, HATU, COMU o T3P, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA, opcionalmente en presencia de HOBt, en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C.

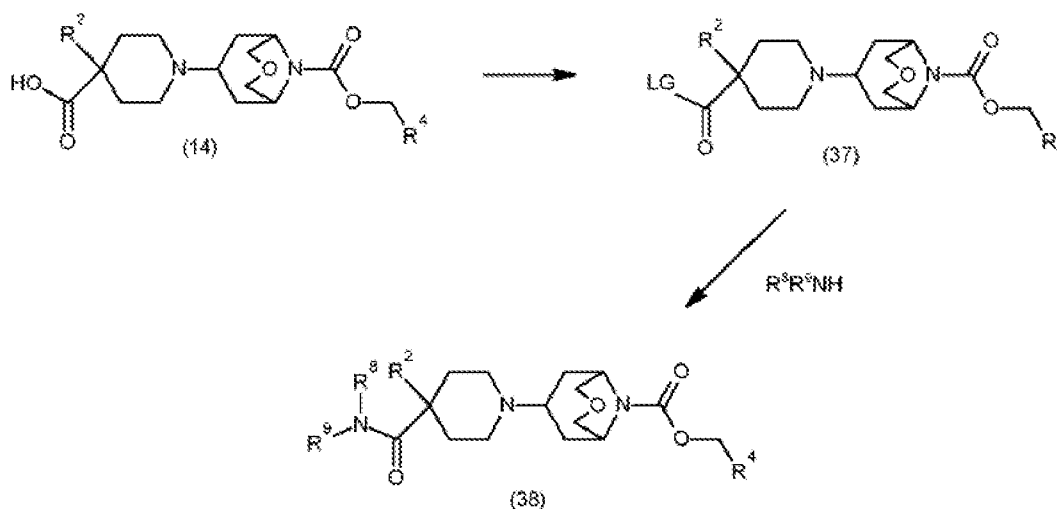
Un ácido carboxílico de fórmula (14) puede prepararse mediante la reacción que se muestra en el Esquema 7 a continuación:



Esquema 7

Por lo tanto, un éster de fórmula (13), en donde R² y R⁴ son como se han definido anteriormente en el presente documento y R representa un grupo adecuado tal como metil- o etil-, *tert*-butil- o bencil-, puede hacerse reaccionar en condiciones adecuadas para efectuar la escisión del éster para formar un ácido carboxílico de fórmula (14). Normalmente, cuando R representa metil- o etil-, podrían usarse condiciones básicas, por ejemplo, la reacción con un reactivo tal como hidróxido de litio (LiOH), hidróxido de sodio (NaOH) o hidróxido de potasio (KOH) en un disolvente tal como THF, MeOH, EtOH, agua (H₂O) o una combinación de dos o más de los disolventes mencionados anteriormente, a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C. Como alternativa, cuando R representa *tert*-butil-, pueden usarse condiciones ácidas, por ejemplo, reacción con un reactivo tal como TFA en un disolvente tal como DCM, o reacción con HCl en un disolvente tal como 1,4-dioxano o Et₂O. Como alternativa, cuando R representa bencil-, podrían usarse condiciones de hidrogenólisis, por ejemplo, reacción con H₂ en presencia de un catalizador de Pd/C o Pd(OH)₂/C en un disolvente adecuado tal como EtOH o MeOH a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C.

Como alternativa, el ácido carboxílico de fórmula (14) puede hacerse reaccionar con la amina de fórmula R⁸R⁹NH para efectuar la formación de una amida mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 8 a continuación:



Esquema 8

Por lo tanto, el ácido carboxílico de fórmula (14) puede hacerse reaccionar para formar un compuesto de fórmula (37), en donde R^2 , R^4 , R^8 y R^9 son como se han definido anteriormente en el presente documento y LG representa un grupo saliente adecuado tal como Cl, 1-imidazol o $RO(C=O)O$ (en donde R representa un grupo tal como etil- o isobutil-). Normalmente, dichas condiciones son la reacción con un reactivo tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo (GS = Cl), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) (GS = 1-imidazol) o cloroformiato de etilo o isobutilo (GS = $RO(C=O)O$), opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA, opcionalmente, en presencia de un catalizador tal como DMF, en un disolvente adecuado tal como DCM, THF o DMF. Una vez formado, el compuesto de fórmula (37), se hace reaccionar con una amina de fórmula R^8R^9NH en condiciones adecuadas para efectuar la formación de amida (38). Normalmente, dichas condiciones son una reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y aproximadamente 100 °C en un disolvente tal como DCM, THF o DMF, opcionalmente en presencia de una base terciaria tal como TEA o DIPEA.

En la variante de proceso (E), un compuesto de fórmula (1) puede convertirse en otro compuesto de fórmula (1) mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia. Se exponen ejemplos de procedimientos de síntesis para convertir un grupo funcional en otro grupo funcional en textos convencionales tales como *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7.ª edición, Michael B. Smith, John Wiley, 2013, (ISBN: 978-0-470-46259-1), *Organic Syntheses*, Edición en línea, www.orgsyn.org, (ISSN 2333-3553) y *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2).

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que la reacción tenga lugar en una ubicación no deseada en la molécula. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales en *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Quinta edición, Editor: Peter G. M. Wuts, John Wiley, 2014, (ISBN: 9781118057483).

Los compuestos obtenidos mediante los métodos anteriores pueden aislarse y purificarse mediante cualquiera de una diversidad de métodos bien conocidos por los expertos en la materia y los ejemplos de dichos métodos incluyen recristalización y técnicas cromatográficas tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida), HPLC y SFC.

Formulaciones farmacéuticas

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

En consecuencia, en otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula (1) como se describe en el presente documento junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la composición es una composición en comprimidos.

En otra realización, la composición es una composición en cápsulas.

El excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse de, por ejemplo, vehículos (por

- ejemplo, un vehículo sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como cargas o agentes formadores de volumen; y diluyentes líquidos tales como disolventes y cosolventes), agentes de granulación, aglutinantes, adyuvantes de flujo, agentes de recubrimiento, agentes de control de la liberación (por ejemplo, polímeros o ceras retardantes o retardantes de la liberación), agentes aglutinantes, disgregantes, agentes tamponantes, lubricantes, conservantes, agentes antifúngicos y antibacterianos, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes espesantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes de enmascarado de sabor, estabilizantes o cualquier otro excipiente utilizado convencionalmente en composiciones farmacéuticas.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación.
- Pueden formularse composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (1) de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, EE.UU.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica.
- Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos (recubiertos o sin recubrir), cápsulas (de cubierta dura o blanda), comprimidos oblongos, píldoras, pastillas para chupar, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.
- Las composiciones de comprimidos pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC, por sus siglas en inglés), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener ingredientes convencionales tales como agentes aglutinantes y de granulación tales como polivinilpirrolidona, disgregantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponantes (por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no es necesario analizarlos en detalle en el presente documento.
- Los comprimidos pueden diseñarse para liberar el fármaco tras entrar en contacto con fluidos estomacales (comprimidos de liberación inmediata) o para liberarlo de manera controlada (comprimidos de liberación controlada) durante un período de tiempo prolongado o con una región específica del tracto GI.
- Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 95 %, preferentemente % (p/p) de principio activo y del 99 % (p/p) al 5 % (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, como se ha definido anteriormente) o una combinación de dichos excipientes. Preferentemente, las composiciones comprenden de aproximadamente el 20 % (p/p) a aproximadamente el 90 % (p/p) de principio activo y del 80 % (p/p) al 10 % de un excipiente o combinación de excipientes farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 95 %, preferentemente, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de principio activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser, por ejemplo, en una forma farmacéutica unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringuillas precargadas, grageas, polvos, comprimidos o cápsulas.
- Los comprimidos y cápsulas pueden contener, por ejemplo, el 0-20 % de disgregantes, el 0-5 % de lubricantes, el 0-5 % de adyuvantes de flujo y/o el 0-99 % (p/p) de cargas o agentes formadores de volumen (dependiendo de la dosis de fármaco). También pueden contener el 0-10 % (p/p) de aglutinantes poliméricos, el 0-5 % (p/p) de antioxidantes, el 0-5 % (p/p) de pigmentos. Los comprimidos de liberación lenta además contendrían normalmente el 0-99 % (p/p) de polímeros de control de liberación (por ejemplo, retardantes) (dependiendo de la dosis). Los recubrimientos peliculares del comprimido o cápsula normalmente contienen el 0-10 % (p/p) de polímeros, el 0-3 % (p/p) pigmentos y/o el 0-2 % (p/p) de plastificantes. Las formulaciones parenterales normalmente contienen el 0-20 % (p/p) de tampones, el 0-50 % (p/p) de cosolventes y/o el 0-99 % (p/p) de agua para inyección (API) (dependiendo de la dosis y de si se liofiliza). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener el 0-99 % (p/p) de aceites.
- Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse a un paciente en "envases para pacientes" que contienen un ciclo completo del tratamiento en un único paquete, por lo general, un envase alveolado.
- Los compuestos de fórmula (1) se presentarán generalmente en una forma farmacéutica unitaria y, como tal,

normalmente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de principio activo, por ejemplo, de 1 nanogramo a 2 miligramos de principio activo. Dentro de estos intervalos, los subintervalos particulares de compuesto son de 0,1 miligramos a 2 gramos de principio activo (más por lo general, de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 500 miligramos), o de 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, de 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, de 0,1 miligramos a 2 miligramos de principio activo).

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

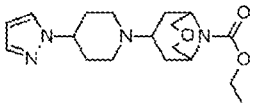
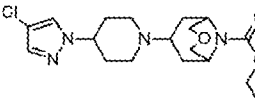
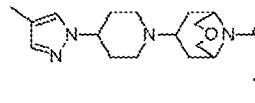
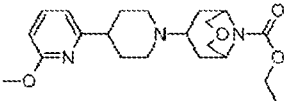
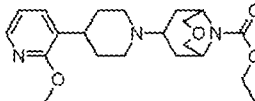
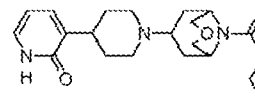
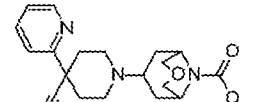
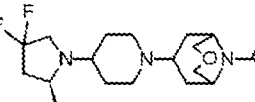
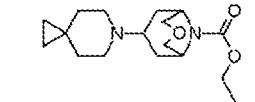
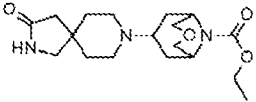
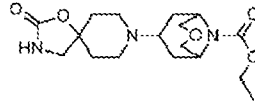
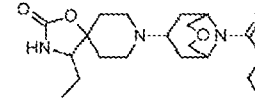
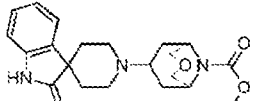
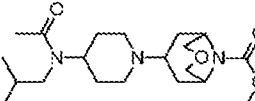
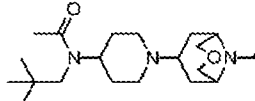
El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado (cantidad eficaz). Las cantidades precisas de compuesto administrado pueden ser determinadas por un médico supervisor de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

Ejemplos

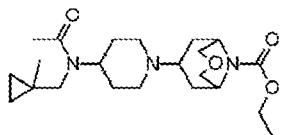
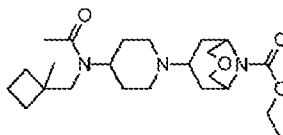
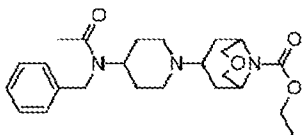
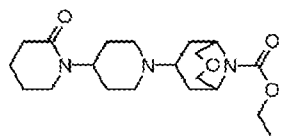
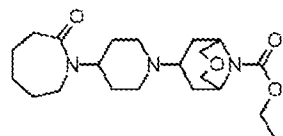
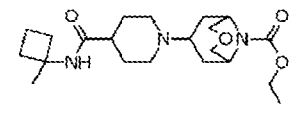
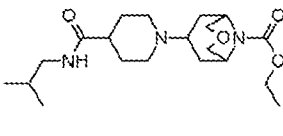
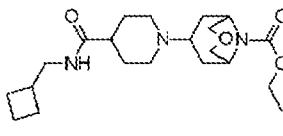
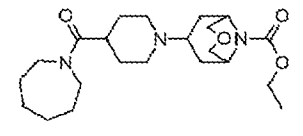
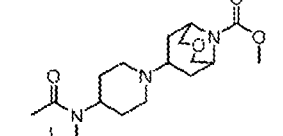
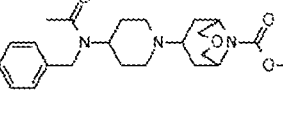
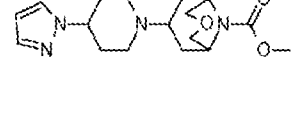
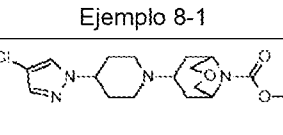
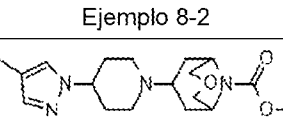
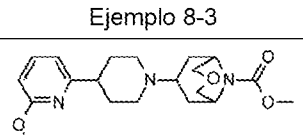
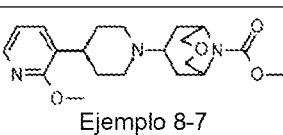
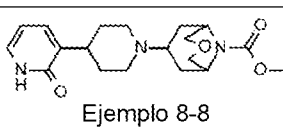
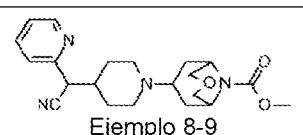
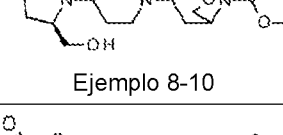
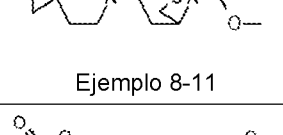
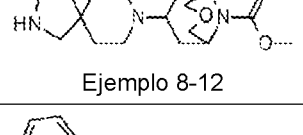
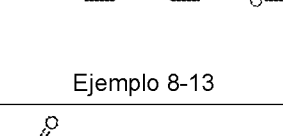
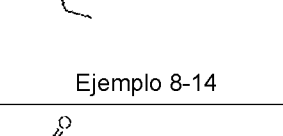
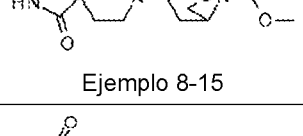
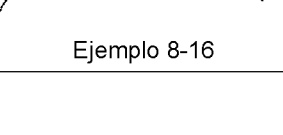
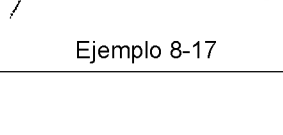
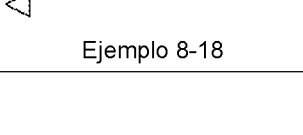
Ahora se ilustrará la invención, pero sin limitación, por referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS 1-1 A 8-25

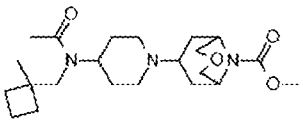
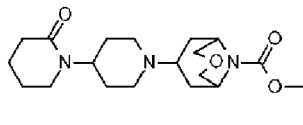
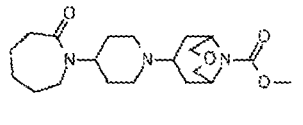
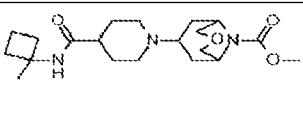
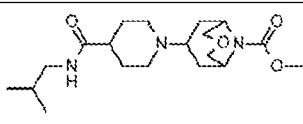
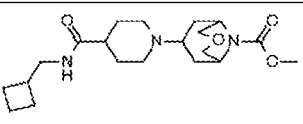
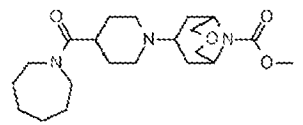
Se han preparado algunos de los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 8-25 que se muestran en la Tabla 1 a continuación. Sus propiedades de RMN y LCMS y los métodos utilizados para prepararlos se exponen en la Tabla 3. Los materiales de partida para cada uno de los Ejemplos se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 1		
		
Ejemplo 1-1	Ejemplo 1-2	Ejemplo 1-3
		
Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
		
Ejemplo 3-1	Ejemplo 4-1	Ejemplo 5-1
		
Ejemplo 5-2	Ejemplo 5-3	Ejemplo 5-4
		
Ejemplo 5-5	Ejemplo 6-1	Ejemplo 6-2

(continuación)

Tabla 1		
		
Ejemplo 6-3	Ejemplo 6-4	Ejemplo 6-5
		
Ejemplo 6-6	Ejemplo 6-7	Ejemplo 7-1
		
Ejemplo 7-2	Ejemplo 7-3	Ejemplo 7-4
		
Ejemplo 8-1	Ejemplo 8-2	Ejemplo 8-3
		
Ejemplo 8-4	Ejemplo 8-5	Ejemplo 8-6
		
Ejemplo 8-7	Ejemplo 8-8	Ejemplo 8-9
		
Ejemplo 8-10	Ejemplo 8-11	Ejemplo 8-12
		
Ejemplo 8-13	Ejemplo 8-14	Ejemplo 8-15
		
Ejemplo 8-16	Ejemplo 8-17	Ejemplo 8-18

(continuación)

Tabla 1		
		
Ejemplo 8-19	Ejemplo 8-20	Ejemplo 8-21
		
Ejemplo 8-22	Ejemplo 8-23	Ejemplo 8-24
		
Ejemplo 8-25		

Procedimientos generales

- 5 Cuando no se incluyen vías de preparación, el intermedio pertinente está disponible en el mercado. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente (ta) se refiere a aproximadamente 20-27 °C. Los espectros de ¹H RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker o Jeol. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir, valores (δ). Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singulete, a = ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, quint = quintuplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de triplete, cd = cuadruplete de dobletes, ddd = doblete de doblete
- 10 de dobletes, ddt = doblete de doblete de triplete, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento se enumeran como valores de J, medidos en Hz. Los resultados de RMN y espectroscopia de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos de fondo. La cromatografía se refiere a la cromatografía en columna realizada usando gel de sílice de malla 60 - 120 y ejecutada en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). La TLC para controlar las reacciones se refiere a la ejecución de TLC usando la fase móvil especificada y el gel de sílice F254 como fase
- 15 estacionaria de Merck. Las reacciones mediadas por microondas se realizaron en reactores de microondas Biotage Initiator o CEM Discover.

Análisis por LCMS

- 20 El análisis por LCMS de los compuestos se realizó en condiciones de electronebulización usando los instrumentos y métodos proporcionados en las tablas a continuación:

ID del sistema	Nombre del instrumento	Detector de LC	Detector de masas
1	Waters 2695	Matriz de fotodiodos	Detector ZQ-2000
2	Waters Acquity Clase H	Matriz de fotodiodos	Detector SQ
3	Shimadzu Nexera	Matriz de fotodiodos	LCMS-2020
4	RRLC Agilent 1290 con detector de masas Agilent 6120	Matriz de fotodiodos	Agilent 6120

Nombre del método	Sistema de disolventes	Columna utilizada	Gradiente	Intervalo de UV	Intervalo de masas	Temp. de la columna °C	Caudal ml/min
A	(A) acetato de amonio 5 mM + ácido fórmico al 0,1 % en agua	BEH C18 2,1 x 50 mm, 1,7 µm o equivalente	95:5 a 0,01 min hasta 0,40 min, 65:35 a 0,80 min, 45:55 a 1,20 min, 0:100 a 2,50 min hasta 3,30 min, 95:5 a 3,31 min hasta 4,00 min	200-400 nm	100-1200 uma	Ambiente	0,55
	(B) ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo						
B	(A) acetato de amonio 20 mM en agua	X-Bridge C18 4,6 x 150 mm, 5 µm o equivalente	90:10 a 0,01 min, 10:90 a 5,00 min, 0:100 a 7,00 min hasta 11,00 min, 90:10 a 11,01 min hasta 12,00 min	200-400 nm	60-1000 uma	Ambiente	1,00
	(B) metanol						
C	(A) amoniaco al 0,1 % en agua	X-Bridge C18 4,6 x 50 mm, 3,5 µm o equivalente	95:5 a 0,01 min, 10:90 a 5,00 min, 5:95 a 5,80 min hasta 7,20 min, 95:5 a 7,21 min hasta 10,00 min	200-400 nm	60-1000 uma	Ambiente	1,00
	(B) amoniaco al 0,1 % en acetonitrilo						
D	(A) bicarbonato de amonio 5 mM en agua	X-Bridge C18 4,6 x 50 mm, 3,5 µm o equivalente	95:5 a 0,01 min, 10:90 a 5,00 min, 5:95 a 5,80 min hasta 7,20 min, 95:5 a 7,21 min hasta 10,00 min	200-400 nm	60-1000 uma	Ambiente	1,00
	(B) acetonitrilo						

Los datos de LCMS en la sección experimental y las Tablas 2 y 3 se proporcionan en el formato:
(Sistema de instrumento, Método): Masa iónica, tiempo de retención, longitud de onda de detección UV.

5 Purificación de compuestos

La purificación final de los compuestos se realizó mediante HPLC preparativa de fase inversa, HPLC quirál o SFC quirál usando los instrumentos y métodos que se detallan a continuación donde los datos se proporcionan en el siguiente formato: Técnica de purificación: [fase (descripción de la columna, longitud de la columna x diámetro interno, tamaño de partícula), caudal de disolvente, gradiente - proporcionado como % de la fase móvil B en la fase móvil A (a lo largo del tiempo), fase móvil (A), fase móvil (B)].

Purificación por HPLC preparativa:

15 Sistema binario Shimadzu LC-20AP con detector UV SPD-20A

Purificación por HPLC quirál:

Sistema binario Shimadzu LC-20AP con detector UV SPD-20A

20

Purificación por SFC quirál:

Waters SFC 200

25 Método de purificación A

SFC: [(CHIRALPAK AD-H, 250 x 21 mm, 5 µm), 80 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 10 minutos)]

Método de purificación B

5 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 16 ml/min, gradiente del 5 - 40 % (durante 35 min), 40 % (durante 2 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 5 % (durante 4 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación C

10 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 20 - 35 % (durante 30 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 20 % (durante 2 min), fase móvil (A): ácido fórmico al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación D

15 SFC: [(CHIRALPAK IB, 250 × 21 mm, 5 µm), 75 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en MeOH, Isocrático (A : B) (90 : 10) (durante 8 min)]

Método de purificación E

20 SFC: [(CHIRALCEL OX-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (75 : 25) (durante 13 minutos)]

Método de purificación F

25 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 18 ml/min, gradiente del 5 - 65 % (durante 20 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 5 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación G

30 SFC: [(CHIRALPAK IC, 250 × 21 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA, Isocrático (A : B) (75 : 25) (durante 20 minutos)]

Método de purificación H

35 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 5 - 55 % (durante 18 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 5 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

40 Método de purificación I

SFC: [(CHIRALPAK AD-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,2 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (75 : 25) (durante 9 minutos)]

45 Método de purificación J

50 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 17 ml/min, gradiente del 0 - 50 % (durante 33 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 0 % (durante 2 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación K

55 SFC: [(CHIRALPAK AD-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 75 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en MeOH, Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 14,0 minutos)]

Método de purificación L

60 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 17 ml/min, gradiente del 35 - 45 % (durante 17 min), 100 % (durante 2 min), después 100-35 % (durante 2 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación M

65 SFC: [(CHIRALCEL OX-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 75 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en MeOH, Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 20 minutos)]

Método de purificación N

5 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-18, 250 × 19 mm, 5 µm), 16 ml/min, gradiente del 25 % (durante 46 min), 100 % (durante 3 min), después 100 - 25 % (durante 5 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,05 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación O

10 SFC: [(CHIRALPAK AD-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (75 : 25) (durante 17,0 minutos)]

Método de purificación P

15 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 5 - 20 % (durante 35 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 5 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,05 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación Q

20 SFC: [(CHIRALPAK IB, 250 × 20 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 9 minutos)]

Método de purificación R

25 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 13 ml/min, gradiente del 15 - 40 % (durante 20 min), 100 % (durante 2 min), después 100 15 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación S

30 SFC: [(CHIRALPAK AD-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 80 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % MeOH, Isocrático (A : B) (75 : 25) (durante 8 min)]

Método de purificación T

35 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 16 ml/min, gradiente del 20 - 30 % (durante 25 min), 30 % (durante 5 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 20 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,05 % en agua, (B): acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación U

40 HPLC quiral [Fase normal (CHIRALPAK AD-H 250 × 21 mm, 5 µm), 18 ml/min, fase móvil (A): dietilamina al 0,1 % en hexano, B) dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (25 : 75), Isocrático (A : B) (80 : 20) (durante 25 min)]

Método de purificación V

45 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 16 ml/min, gradiente del 10 - 35 % (durante 30 min), 35 % (durante 14 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 10 % (durante 2 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B): acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación W

55 HPLC quiral: [Fase normal (CHIRALPAK AD-H 250 × 21 mm, 5 µm), 18 ml/min, fase móvil (A): dietilamina al 0,1 % en hexano, B) dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (30 : 70), Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 20 min)]

Método de purificación X

60 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-18, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 10 - 40 % (durante 25 min), 40 % (durante 5 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 10 % (durante 4 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B): acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación Y

65 HPLC quiral [Fase normal (CHIRALPAK AD-H 250 × 21 mm, 5 µm), 18 ml/min, fase móvil (A): dietilamina al 0,1 % en hexano, B) dietilamina al 0,1 % en IPA, Isocrático (A : B) (90 : 10) (durante 37 min)]

Método de purificación Z

5 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 20 - 50 % (durante 23 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 20 % (durante 4 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AA

10 SFC: [(CHIRALPAK IB, 250 × 20 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en MeOH, Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 7 min)]

Método de purificación AB

15 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 20 - 45 % (durante 20 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 20 % (durante 5 min) fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AC

20 HPLC quiral [Fase normal (CHIRALPAK AD-H 250 × 21 mm, 5 µm), 18 ml/min, fase móvil (A): dietilamina al 0,1 % en hexano, B) dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (25 : 75), Isocrático (A : B) (80 : 20) (durante 50 min)]

Método de purificación AD

25 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 0 - 28 % (durante 25 min), 28 % (durante 5 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 0 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,05 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AE

30 SFC: [(CHIRALPAK IB, 250 × 20 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (80 : 20) (durante 10 minutos)]

Método de purificación AF

35 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 5 - 27 % (durante 42 min), 27 % (durante 6 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 5 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,05 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AG

40 SFC: [(CHIRALPAK AD-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (70 : 30) (durante 6 minutos)]

Método de purificación AH

45 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 15 - 35 % (durante 20 min), 35 % (durante 3 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 15 % (durante 4 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AI

50 SFC: [(CHIRALPAK IB, 250 × 20 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 8 minutos)]

Método de purificación AJ

60 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 0 - 38 % (durante 28 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 0 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AK

65 SFC: [(CHIRALPAK IB, 250 × 20 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): amoniaco al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (88 : 12) (durante 20 minutos)]

Método de purificación AL

5 HPLC prep: [Fase inversa (X SELECT PHENYL HEXYL, 250 × 19 mm, 5 µm), 15 ml/min, gradiente del 0 - 40 % (durante 24 min), 40 % (durante 4 min), 100 % (durante 4 min), después 100 - 0 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AM

10 SFC: [(CHIRALPAK AD-H, 250 × 21 mm, 5 µm), 70 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (87 : 13) (durante 12 minutos)]

Método de purificación AN

15 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm, 13 ml/min, gradiente del 0 - 30 % (durante 55 min), 30 % (durante 20 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 0 % (durante 3 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,05 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AO

20 SFC: [(CHIRALPAK IB, 250 × 20 mm, 5 µm), 80 ml/min, fase móvil (A): CO₂ líquido al 100 %, (B): dietilamina al 0,1 % en IPA : MeOH (50 : 50), Isocrático (A : B) (85 : 15) (durante 9 minutos)]

Método de purificación AP

25 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-18, 250 × 19 mm, 5 µm, 10 ml/min, gradiente del 10 - 70 % (durante 20 min), 70 % (durante 2 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 10 % (durante 4 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AQ

30 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm, 14 ml/min, gradiente del 15 - 30 % (durante 35 min), 70 % (durante 16 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 15 % (durante 6 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

Método de purificación AR

35 HPLC prep: [Fase inversa (X-BRIDGE C-8, 250 × 19 mm, 5 µm, 16 ml/min, gradiente del 20 % (durante 60 min), 100 % (durante 2 min), después 100 - 20 % (durante 5 min), fase móvil (A): bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0,1 % en agua, (B) acetonitrilo al 100 %]

40

Abreviaturas

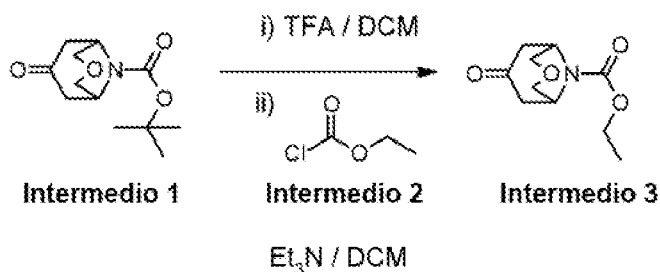
atm. = atmósfera
 conc. = concentrado
 45 DCM = diclorometano
 DMF = dimetilformamida
 ES(I) = ionización por electronebulización
 EtOAc = acetato de etilo
 h = hora u horas
 50 H₂O = agua
 HCl = cloruro de hidrógeno, ácido clorhídrico
 HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento
 IPA = isopropanol (propan-2-ol)
 LC = cromatografía de líquidos
 55 MeOH = Metanol
 min = minuto o minutos
 MS = espectrometría de masas
 nm = nanómetro o nanómetros
 RMN = resonancia magnética nuclear
 60 SFC = cromatografía de fluidos supercríticos
 TEA = trietilamina
 TFA = ácido trifluoroacético
 TLC = cromatografía en capa fina

65 Los prefijos *n*, *s*, *i*, *t* y *terc* tienen sus significados habituales: normal, secundario, *iso* y terciario.

Síntesis de intermedios:

Vía 1

- 5 Procedimiento típico para la preparación de cetonas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 3, 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo



- 10 Et₃N / DCM

Se disolvió 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 1) (200 mg, 0,83 mmol) en DCM (8 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota TFA (1 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 6 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó triturando con dietil éter (3 × 1 ml) para proporcionar el trifluoroacetato de 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona en bruto (115 mg, 98 %) en forma de un sólido de color blanco.

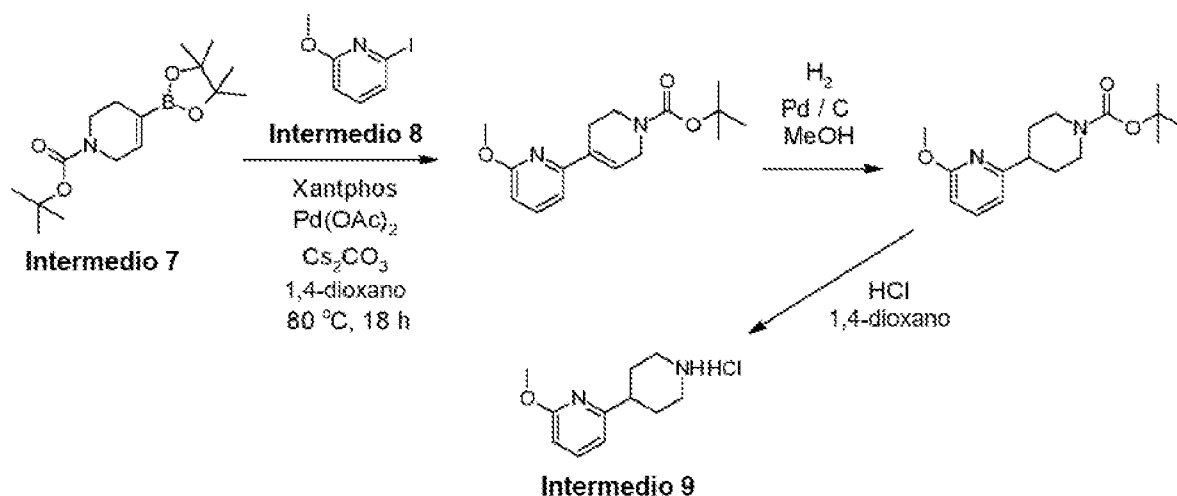
LCMS (Sistema 4, Método C): m/z 142 (M+H)⁺ (ESI +positivo), a 0,59 - 0,80 min, 202 nm.

- 20 Se añadió trietilamina (0,3 ml, 2,44 mmol) a una solución del trifluoroacetato de 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-ona en bruto (115 mg, 0,82 mmol) en DCM (10 ml), y la mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 20 min. Después, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (Intermedio 2) (0,13 ml, 1,22 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre H₂O (80 ml) y EtOAc (60 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo (Intermedio 3) en forma de una goma (170 mg, 98 %), que se usó sin purificación adicional.

Los datos para el Intermedio 3 están en la Tabla 2

- 30 Vía 2

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 9, clorhidrato de 2-metoxi-6-(piperidin-4-il)píridina



- 35 Se añadieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 7) (395 mg, 1,28 mmol) y Cs₂CO₃ (1,03 g, 3,19 mmol) a una solución de 2-yodo-6-metoxipiridina (Intermedio 8) (300 mg, 1,28 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se desgasificó en una atmósfera de

nitrógeno durante 20 min. Se añadieron (9,9-dimetil-9*H*-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (Xantphos, 36 mg, 0,06 mmol) y acetato de paladio (II) (29 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre H₂O (80 ml) y EtOAc (60 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina activada neutra de fase normal, EtOAc del 10 % al 12 % en hexano) para proporcionar 6-metoxi-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (310 mg, 84 %) en forma de una goma.

LCMS (Sistema 3, Método D): *m/z* 291 (M+H)⁺ (ESI +positivo), a 5,73 min, 202 nm.

Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 100 mg) a una solución de 6-metoxi-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,03 mmol) en MeOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (101,325 kPa (1 atm) de presión) a 70 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se trituró con pentano para proporcionar 4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 79 %) en forma de una goma.

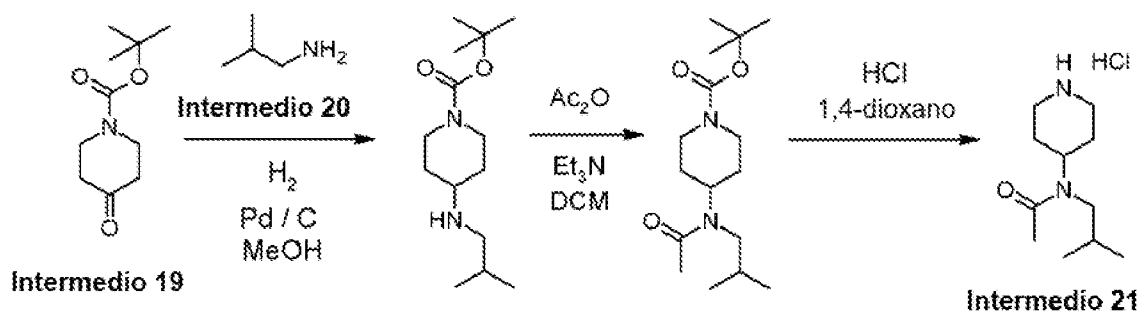
LCMS (Sistema 3, Método D): *m/z* 293 (M+H)⁺ (ESI +positivo), a 5,05 min, 202 nm.

Se disolvió 4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (240 mg, 0,82 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 8 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por trituración con pentano (3 × 2 ml) para proporcionar clorhidrato de 2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridina (Intermedio 9) (130 mg, 82 %) en forma de un sólido.

Los datos para el Intermedio 9 están en la Tabla 2.

Vía 3

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 21, clorhidrato de *N*-(2-metilpropil)-*N*-(piperidin-4-il)acetamida



Se disolvió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 19) (5,0 g, 25,1 mmol) en MeOH (50 ml) y se añadió 2-metilpropan-1-amina (Intermedio 20) (1,83 g, 25,1 mmol). Después, se añadió hidróxido de paladio al 10 % sobre carbono (50 % de humedad, 500 mg) y la mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno (101,325 kPa (1 atm) de presión) a 25 °C durante 17 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-[(2-metilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 78 %) en forma de una goma.

LCMS (Sistema 3, Método D): *m/z* 257 (M+H)⁺ (ESI +positivo), a 3,39 min, 202 nm.

Se disolvió 4-[(2-metilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 19,5 mmol) en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió trietilamina (2,7 ml, 19,5 mmol) gota a gota a 0 - 5 °C y la mezcla se agitó a 0 - 5 °C durante 10 min. Después, se añadió gota a gota anhídrido acético (2,3 g, 23,4 mmol) a 0 - 5 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío para proporcionar 4-[acetil(2-metilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,5 g, 89 %) en forma de un líquido.

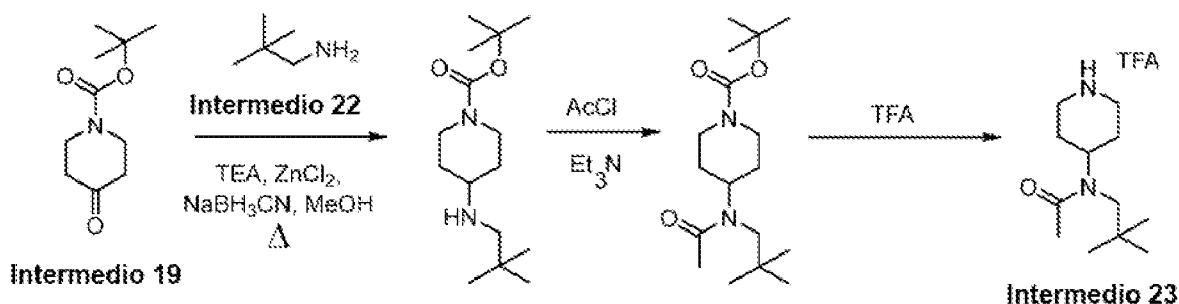
LCMS (Sistema 3, Método D): *m/z* 597 (2M+H)⁺, 284 (M-Me+H)⁺ (ESI +positivo), a 4,03 min, 202 nm.

Se disolvió lentamente 4-[acetil(2-metilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 15,8 mmol) en solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 50 ml), después la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por trituración con dietil éter (3 × 250 ml) para proporcionar clorhidrato de *N*-(2-metilpropil)-*N*-(piperidin-4-il)acetamida (Intermedio 21) (3,0 g, 88 %) en forma de una goma.

Los datos para el Intermedio 21 están en la Tabla 2.

Vía 4

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 23, trifluoroacetato de *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(piperidin-4-il)acetamida



Se disolvieron 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 19) (3,0 g, 15,0 mmol), 2,2-dimetilpropan-1-amina (Intermedio 22) (1,5 g, 18 mmol), trietilamina (6,2 ml, 45 mmol) y ZnCl₂ (0,7 ml, 0,07 mmol) en MeOH (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 6 h. Después, a esto se le añadió NaBH₃CN (2,8 g, 45 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre H₂O (100 ml) y DCM (80 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 × 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(2,2-dimetilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 88 %) en forma de una goma de color amarillo.

LCMS (Sistema 3, Método D): *m/z* 271 (M+H)⁺, (ESI +positivo), a 4,22 min, 202 nm.

Se disolvieron 4-[(2,2-dimetilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 12 mmol) y trietilamina (5,3 ml, 30 mmol) en DCM (20 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitaron a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió gota a gota cloruro de acetilo (1,3 ml, 19 mmol) a 0 - 10 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre H₂O (150 ml) y EtOAc (120 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 120 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice en fase normal, EtOAc del 0 al 20 % en hexano para proporcionar 4-[acetil(2,2-dimetilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,1 g, 76 %) en forma de un goma de color amarillo.

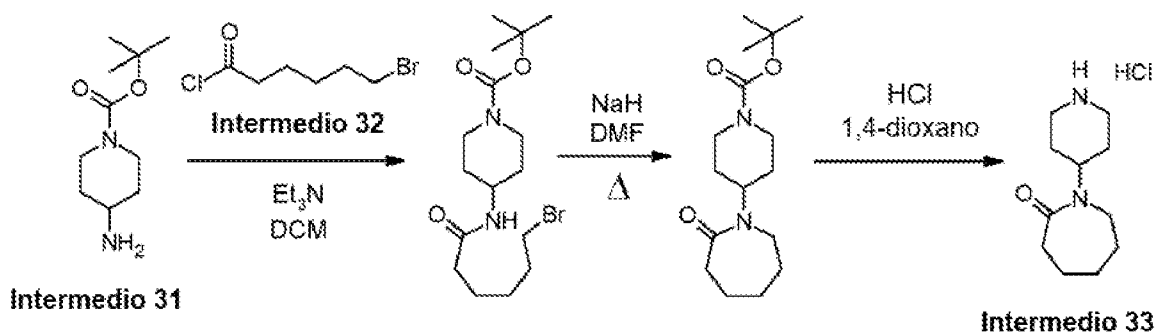
LCMS (Sistema 3, Método D): *m/z* 313 (M+H)⁺, (ESI +positivo), a 4,41 min, 202 nm.

A una solución de 4-[acetil(2,2-dimetilpropil)amino]piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,1 g, 9 mmol) en DCM (14 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TFA (7,0 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 6 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó triturando con pentano (3 × 1 ml) para proporcionar *N*-(2,2-dimetilpropil)-*N*-(piperidin-4-il)acetamida (Intermedio 23) (1,8 g, 86 %) en forma de una goma de color amarillo.

Los datos para el Intermedio 23 están en la Tabla 2.

Vía 5

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 33, clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)azepan-2-ona



Se disolvió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 31) (5,0 g, 25,0 mmol) en DCM (50 ml) y se

añadió trietilamina (4,17 ml, 30,0 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadió cloruro de 6-bromohexanoilo (Intermedio 32) (6,4 g, 30,0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h y después se dividió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 25 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 4-[(6-bromohexanoil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,5 g, 78 %) en forma de un sólido.

LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 375/377 (M-H)⁻, (ESI -negativo), a 4,10 min, 202 nm.

Se disolvió 4-[(6-bromohexanoil)amino]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 13,2 mmol) en DMF (100 ml) y se añadió suspensión de NaH en aceite mineral (60 %, 638 mg, 15,9 mmol) en porciones a 0 - 5 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (malla de sílice 60-120, EtOAc del 0 % al 18 % en hexano) para proporcionar 4-(2-oxoazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 25 %) en forma de una goma.

LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 297 (M+H)⁺, 241 (M-56+H)⁺ (ESI +positivo), a 3,73 min, 202 nm.

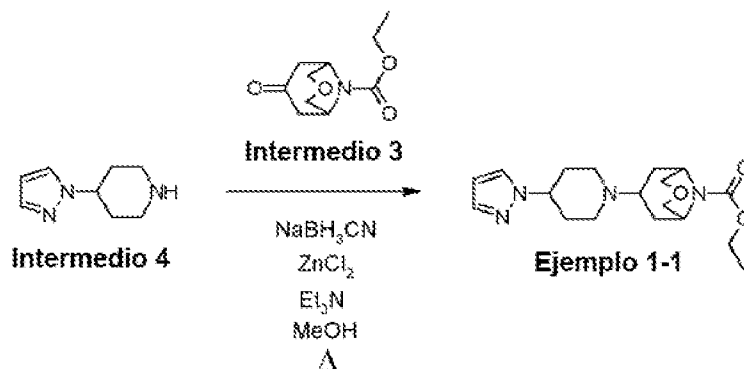
Se disolvió 4-(2-oxoazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,37 mmol) en solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por trituración con dietil éter (3 × 250 ml) para proporcionar clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)azepan-2-ona (Intermedio 33) (450 mg, 68 %) en forma de una goma.

Los datos para el Intermedio 33 están en la Tabla 2.

Procedimientos de síntesis generales:

Vía A

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo 1-1, 7-[4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo

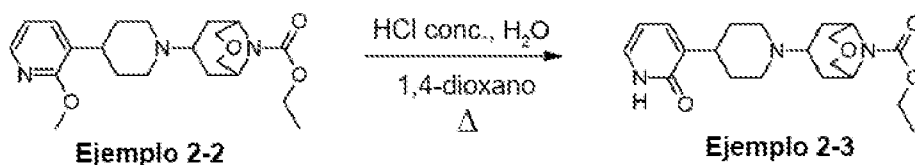


Se disolvieron 4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidina (Intermedio 4) (150 mg, 0,9 mmol), 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo (Intermedio 3) (232 mg, 1,0 mmol), trietilamina (499 mg, 4,9 mmol) y solución de cloruro de cinc (1 M en dietil éter, 0,03 ml, 0,03 mmol) en MeOH (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se agitaron durante 8 h a 50 - 60 °C. Después de 8 h, se añadió NaBH₃CN (184 mg, 2,9 mmol) en porciones a 0 - 10 °C y la mezcla resultante se agitó a 50 - 60 °C hasta que se completó la reacción. La mezcla de reacción se dividió entre H₂O (20 ml) y EtOAc (30 ml), y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó usando el método de purificación A para proporcionar 7-[4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo, Ejemplo 1-1 Isómero 1 (11 mg, 4 %) en forma de una goma y 7-[4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo, Isómero 2 (39 mg, 12 %) en forma de una goma.

Los datos para el Ejemplo 1-1 Isómero 1 están en la Tabla 3.

Vía B

Procedimiento típico para la preparación de piridonas a partir de metoxipiridinas como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo 2-3, 7-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo

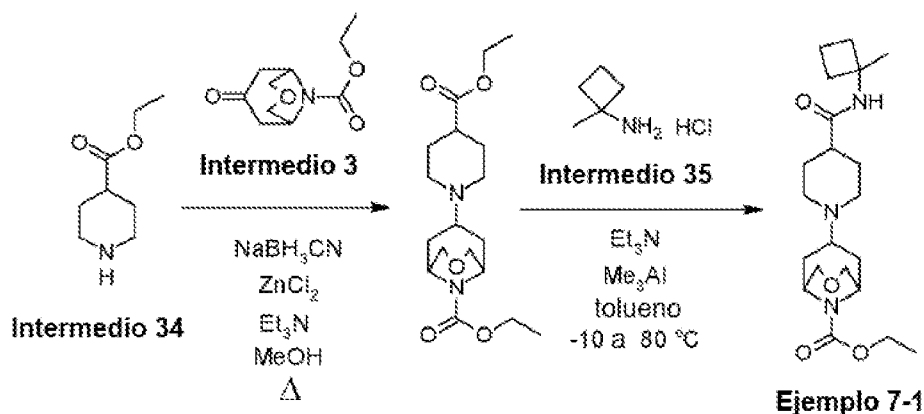


A una solución agitada de 7-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo (Ejemplo 2-2) en forma de una mezcla de isómeros (0,09 g, 2,31 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml), se le añadieron H₂O (1 ml) y HCl conc. (1 ml) y después la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Los disolventes se retiraron al vacío, el residuo se dividió entre H₂O (2 ml) y EtOAc (10 ml), y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó usando el método de purificación H seguido del método de purificación I para proporcionar 7-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo, Ejemplo 2-3 Isómero 1 (2 mg, 2 %) en forma de una goma y 7-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo, Ejemplo 2-3 Isómero 2 (20 mg, 23 %) en forma de una goma.

Los datos para el Ejemplo 2-3 Isómero 1 e Isómero 2 están en la Tabla 3.

Vía C

Procedimiento típico para la preparación de piperidina-4-carboxamidas como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo 7-1, 7-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo



Se disolvieron piperidina-4-carboxilato de etilo (Intermedio 34) (1,0 g, 6,36 mmol), 7-oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo (Intermedio 3) (1,30 g, 6,36 mmol), trietilamina (2,7 ml, 19,1 mmol) y ZnCl₂ (86 mg, 0,63 mmol) en MeOH (20 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 8 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₃CN (1,20 g, 19,1 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 150 h y después los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se dividió entre H₂O (150 ml) y EtOAc (120 ml) la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 × 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina activada neutra de fase normal, EtOAc del 20 % al 80 % en hexano) para proporcionar 7-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo (800 mg, 36 %) en forma de una goma.

LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 341 (M-14+H)⁺, (ESI +positivo), a 2,87 min, 202 nm.

Se disolvió clorhidrato de 1-metilciclobutan-1-amina (Intermedio 35) (102 mg, 0,85 mmol) en tolueno (10 ml), se añadió trietilamina (0,3 ml, 1,69 mmol) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Se añadió solución de trimetilaluminio en tolueno (2 M, 0,8 ml, 1,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 20 min. Después, se añadió 7-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo (200 mg, 0,56 mmol) a -10 °C y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 h. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre H₂O (80 ml) y DCM (60 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente DCM (2 × 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el disolvente se retiró al vacío. El residuo (230 mg) se purificó usando el método de purificación AH seguido del método de purificación AI para proporcionar 7-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo, Ejemplo 7-1 Isómero 1 (6 mg, 3 %) en forma de una goma y 7-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo, Ejemplo 7-1 Isómero 2 (23 mg, 10 %) en forma de una goma.

Los datos para el Ejemplo 7-1 Isómero 1 e Isómero 2 están en la Tabla 3.

Tabla 2 - Materiales de partida e Intermedios

Tabla 2				
Número de intermedio	Nombre	Vía de síntesis	Intermedio utilizado	Datos
1	7-Oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 280761-97-9
2	Cloroformiato de etilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 541-41-3
3	7-Oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	1	1 y 2	LCMS (Sistema 2, Método A): m/z 214 (M+H) ⁺ (ESI +positivo), a 1,53 min, 202 nm
4	4-(1 <i>H</i> -Pirazol-1-il)piperidina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 762240-09-5
5	4-(4-Cloro-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 1251305-58-4
6	4-(4-metil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)piperidina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 1211520-55-6
7	4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 286961-14-6
8	2-Yodo-6-metoxipiridina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 182275-70-3
9	Clorhidrato de 2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridina	2	7 y 8	LCMS (Sistema 3, Método D): m/z 193 (M+H) ⁺ (ESI +positivo), a 2,23 min, 202 nm
				Véase el documento WO2015118342
10	3-Yodo-2-metoxipiridina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 112197-15-6
11	Clorhidrato de 2-metoxi-3-(piperidin-4-il)piridina	2	7 y 10	LCMS (Sistema 2, Método A): m/z 193 (M+H) ⁺ (ESI +positivo), a 1,42 min, 273 nm
				Véase el documento WO2015118342
12	4-(Piridin-2-il)piperidina-4-carbonitrilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 767263-33-2
13	[(2 <i>R</i>)-4,4-Difluoro-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-il]metanol	-	-	Véase el documento WO2017021728
14	6-Azaespiro[2.5]octano	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 872-64-0
15	2,8-Diazaespiro[4.5]decan-3-ona	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 561314-57-6
16	1-Oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 5052-95-9
17	4-Etil-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]decan-2-ona	-	-	Véase el documento WO2016147011
18	Espiro[indol-3,4'-piperidin]-2(1 <i>H</i>)-ona	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 252882-61-4
19	4-Oxopiperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 79099-07-3
20	2-Metilpropan-1-amina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 78-81-9
21	Clorhidrato de <i>N</i> -(2-metilpropil)- <i>N</i> -(piperidin-4-il)acetamida	3	19 y 20	LCMS (Sistema 1, Método B): m/z 199 (M+H) ⁺ (ESI +positivo), a 4,09 min, 220 nm

(continuación)

Tabla 2				
22	2,2-Dimetilpropan-1-amina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 5813-64-9
23	Trifluoroacetato de <i>N</i> -(2,2-dimetilpropil)- <i>N</i> -(piperidin-4-il)acetamida	4	19 y 22	LCMS (Sistema 3, Método D): <i>m/z</i> 213 (M+H) ⁺ , (ESI +positivo), a 2,24 min, 202 nm
24	1-(1-Metilciclopropil)metanamina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 98137-40-7
25	trifluoroacetato de <i>N</i> -[(1-metilciclopropil)metil]- <i>N</i> -(piperidin-4-il)acetamida	4	19 y 24	LCMS (Sistema 3, Método D): <i>m/z</i> 211 (M+H) ⁺ , (ESI +positivo), a 2,00 min, 202 nm
26	1-(1-Metilciclobutil)metanamina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 933722-69-1
27	Trifluoroacetato de <i>N</i> -[(1-metilciclobutil)metil]- <i>N</i> -(piperidin-4-il)acetamida	4	19 y 26	LCMS (Sistema 3, Método D): <i>m/z</i> 225 (M+H) ⁺ , (ESI +positivo), a 2,24 min, 202 nm
28	1-Fenilmetanamina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 100-46-9
29	Clorhidrato de <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -(piperidin-4-il)acetamida	3	19 y 28	LCMS (Sistema 3, Método D): <i>m/z</i> 233 (M+H) ⁺ (ESI +positivo), a 1,99 min, 202 nm
30	[1,4'-bipiperidin]-2-ona	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 159874-26-7
31	4-Aminopiperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 87120-72-7
32	Cloruro de 6-bromohexanoílo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 22809-37-6
33	Clorhidrato de 1-(piperidin-4-il)azepan-2-ona	5	31 y 32	LCMS (Sistema 3, Método D): <i>m/z</i> 197 (M+H) ⁺ , 393 (2M+H) ⁺ , (ESI +positivo), a 1,55 min, 202 nm
34	Piperidina-4-carboxilato de etilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 1126-09-6
35	Clorhidrato de 1-metilciclobutan-1-amina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 174886-05-6
36	1-Ciclobutilmetanamina	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 4415-83-2
37	Azepano	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 111-49-9
38	Cloroformiato de metilo	-	-	Disponible en el mercado, CAS: 79-22-1
39	7-Oxo-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo	1	1 y 38	LCMS (Sistema 3, Método D): <i>m/z</i> 200 (M+H) ⁺ (ESI +positivo), a 1,68 min, 202 nm

Tabla 3 - Propiedades de RMN y LCMS y los métodos utilizados para preparar y purificar compuestos representados por los Ejemplos 1 - 8-2

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
1-1	Isómero 1: 7-[4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	A	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,24 - 1,32 (m, 3 H), 1,62 - 1,77 (m, 2 H), 1,94 - 2,07 (m, 2 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 2,23 - 2,39 (m, 3 H), 2,39 - 2,52 (m, 2 H), 3,05 - 3,16 (m, 2 H), 3,48 - 3,57 (m, 2 H), 3,57 - 3,68 (m, 2 H), 4,10 - 4,21 (m, 3 H), 4,21 - 4,34 (m, 2 H), 6,21 - 6,42 (m, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 1 H), 7,63 - 7,79 (m, 1 H)	1	m/z 349 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,28 min, 202 nm
		3 y 4			D	
1-2	Isómero 1: 7-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	B	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 3 H), 1,61 - 1,76 (m, 2 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,05 - 2,13 (m, 2 H), 2,23 - 2,37 (m, 3 H), 2,37 - 2,48 (m, 2 H), 3,03 - 3,16 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 2 H), 3,57 - 3,66 (m, 2 H), 4,07 - 4,20 (m, 3 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H)	3	m/z 383, 385 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,31 min, 202 nm
		3 y 5			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
1-2	Isómero 2: 7-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	B	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 - 1,37 (m, 3 H), 1,65 - 1,81 (m, 2 H), 1,90 - 2,21 (m, 6 H), 2,25 - 2,42 (m, 2 H), 3,07 - 3,24 (m, 2 H), 3,61 - 3,78 (m, 3 H), 3,81 - 3,97 (m, 2 H), 4,06 - 4,30 (m, 5 H), 7,43 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H)	3	m/z 383, 385 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,32 min, 202 nm
		3 y 5			D	
1-3	Isómero 1: 7-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	C después D	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,61 - 1,79 (m, 2 H), 1,87 - 2,17 (m, 6 H), 2,23 - 2,37 (m, 3 H), 2,37 - 2,51 (m, 2 H), 3,02 - 3,17 (m, 2 H), 3,47 - 3,72 (m, 5 H), 4,02 - 4,11 (m, 1 H), 4,15 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,20 - 4,31 (m, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H)	3	m/z 363 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,04 min, 202 nm
		3 y 6			C	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
1-3	Isómero 2: 7-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	C después D	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,21 - 1,33 (m, 3 H), 1,65 - 1,78 (m, 2 H), 1,88 - 2,01 (m, 2 H), 2,02 - 2,16 (m, 7 H), 2,25 - 2,40 (m, 2 H), 3,06 - 3,21 (m, 2 H), 3,61 - 3,76 (m, 3 H), 3,80 - 3,92 (m, 2 H), 4,02 - 4,23 (m, 5 H), 7,26 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H)	3	m/z 363 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,98 min, 202 nm
		3 y 6			C	
2-1	Isómero 1: 7-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	C después E	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,21 - 1,37 (m, 3 H), 1,67 - 1,80 (m, 2 H), 1,83 - 1,98 (m, 4 H), 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,20 - 2,35 (m, 2 H), 2,54 - 2,71 (m, 1 H), 3,09 - 3,21 (m, 2 H), 3,59 - 3,75 (m, 3 H), 3,79 - 3,95 (m, 5 H), 4,08 - 4,24 (m, 4 H), 6,50 - 6,63 (m, 1 H), 6,73 - 6,86 (m, 1 H), 7,47 - 7,61 (m, 1 H)	3	m/z 390 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,62 min, 202 nm
		3 y 9			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
2-1	Isómero 2: 7-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	C después E	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,23 - 1,35 (m, 3 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 1,84 - 1,99 (m, 4 H), 2,22 - 2,47 (m, 5 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 3,49 - 3,57 (m, 2 H), 3,58 - 3,68 (m, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 4,11 - 4,21 (m, 2 H), 4,22 - 4,32 (m, 2 H), 6,52 - 6,63 (m, 1 H), 6,75 - 6,83 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 1 H)	3	m/z 390 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,52 min, 202 nm
		3 y 9			D	
2-2	Isómero 1: 7-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	F después G	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,21 - 1,39 (m, 3 H), 1,64 - 1,79 (m, 4 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 2,20 - 2,48 (m, 5 H), 2,77 - 2,91 (m, 1 H), 3,03 - 3,16 (m, 2 H), 3,47 - 3,73 (m, 4 H), 3,92 (s, 3 H), 4,11 - 4,21 (m, 2 H), 4,22 - 4,32 (m, 2 H), 6,82 - 6,99 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,89 - 8,01 (m, 1 H)	3	m/z 390 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,31 min, 272 nm
		3 y 11			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
2-2	Isómero 2: 7-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	F después G	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,24 - 1,34 (m, 3 H), 1,63 - 1,80 (m, 4 H), 1,82 - 1,93 (m, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,23 - 2,36 (m, 2 H), 2,78 - 2,91 (m, 1 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 3,62 - 3,76 (m, 3 H), 3,81 - 3,99 (m, 5 H), 4,09 - 4,23 (m, 4 H), 6,85 - 6,97 (m, 1 H), 7,49 - 7,60 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H)	3	m/z 390 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,23 min, 202 nm
		3 y 11			D	
2-3	Isómero 1: 7-[4-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	B	H después I	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,40 (m, 3 H), 1,52 - 1,77 (m, 4 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 2,38 (d, J = 11,7 Hz, 4 H), 2,74 - 2,87 (m, 1 H), 3,03 - 3,16 (m, 2 H), 3,47 - 3,73 (m, 5 H), 4,11 - 4,21 (m, 2 H), 4,22 - 4,32 (m, 2 H), 6,35 - 6,45 (m, 1 H), 7,26 - 7,34 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 1 H)	3	m/z 376 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,27 min, 202 nm
		Ejemplo 2-2			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
2-3	Isómero 2: 7-[4-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	B	H después I	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,35 (m, 3 H), 1,51 - 1,65 (m, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 2 H), 1,85 - 1,97 (m, 2 H), 2,08 - 2,19 (m, 2 H), 2,23 - 2,36 (m, 2 H), 2,75 - 2,89 (m, 1 H), 3,11 - 3,23 (m, 2 H), 3,63 - 3,74 (m, 3 H), 3,81 - 3,95 (m, 2 H), 4,09 - 4,24 (m, 4 H), 6,34 - 6,43 (m, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H)	3	m/z 376 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,20 min, 202 nm
		Ejemplo 2-2			D	
3-1	Isómero 1: 7-[4-Ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	J después K	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,28 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,67 - 1,85 (m, 2 H), 2,13 - 2,45 (m, 7 H), 2,63 - 2,82 (m, 2 H), 3,05 - 3,20 (m, 2 H), 3,50 - 3,58 (m, 2 H), 3,59 - 3,74 (m, 2 H), 4,17 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,23 - 4,37 (m, 2 H), 7,28 - 7,48 (m, 1 H), 7,57 - 7,71 (m, 1 H), 7,82 - 7,95 (m, 1 H), 8,51 - 8,67 (m, 1 H)	3	m/z 385 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,33 min, 202 nm
		3 y 12			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
3-1	Isómero 2: 7-[4-Ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	J después K	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,46 (m, 3 H), 1,67 - 1,86 (m, 2 H), 2,06 - 2,38 (m, 6 H), 2,49 - 2,72 (m, 2 H), 3,11 - 3,25 (m, 2 H), 3,63 - 4,00 (m, 5 H), 4,09 - 4,31 (m, 4 H), 7,26 - 7,47 (m, 1 H), 7,56 - 7,72 (m, 1 H), 7,81 - 7,94 (m, 1 H), 8,52 - 8,67 (m, 1 H)	3	m/z 385 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,33 min, 202 nm
		3 y 12			D	
4-1	Isómero 1: 7-{4-[(2R)-4,4-Difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	L después M	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 - 1,38 (m, 3 H), 1,45 - 1,57 (m, 2 H), 1,61 - 1,72 (m, 2 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H), 2,10 - 2,41 (m, 7 H), 2,64 - 2,77 (m, 1 H), 2,94 - 3,11 (m, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 2 H), 3,45 - 3,68 (m, 6 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 4,19 - 4,29 (m, 2 H)	1	m/z 418 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,01 min, 202 nm
		3 y 13			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
4-1	Isómero 2: 7-{4-[(2R)-4,4-Difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	L después M	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 - 1,36 (m, 3 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,75 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 2,03 - 2,25 (m, 5 H), 2,26 - 2,43 (m, 1 H), 2,62 - 2,78 (m, 1 H), 3,01 - 3,14 (m, 3 H), 3,15 - 3,26 (m, 2 H), 3,44 - 3,73 (m, 5 H), 3,78 - 3,92 (m, 2 H), 4,05 - 4,23 (m, 4 H)	1	m/z 418 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,93 min, 202 nm
		3 y 13			D	
5-1	Isómero 1: 7-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	N	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,21 - 0,38 (m, 4 H), 1,21 - 1,33 (m, 3 H), 1,37 - 1,55 (m, 4 H), 1,66 - 1,83 (m, 2 H), 2,03 - 2,18 (m, 2 H), 2,53 - 2,74 (m, 4 H), 3,60 - 3,75 (m, 3 H), 3,79 - 3,93 (m, 2 H), 4,06 - 4,22 (m, 4 H)	1	m/z 309 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,46 min, 202 nm
		3 y 14			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
5-1	Isómero 2: 7-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	N	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,24 - 0,36 (m, 4 H), 1,20 - 1,33 (m, 3 H), 1,37 - 1,54 (m, 4 H), 1,66 - 1,79 (m, 2 H), 2,20 - 2,40 (m, 3 H), 2,58 - 2,76 (m, 4 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,57 - 3,69 (m, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 4,20 - 4,32 (m, 2 H)	1	m/z 309 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,61 min, 202 nm
		3 y 14			D	
5-2	Isómero 1: 7-(3-Oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	O	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 - 1,36 (m, 4 H), 1,60 - 1,76 (m, 6 H), 2,18 - 2,24 (m, 2 H), 2,27 - 2,39 (m, 2 H), 2,50 - 2,72 (m, 4 H), 3,16 - 3,22 (m, 2 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 2 H), 4,20 - 4,31 (m, 2 H)	1	m/z 352 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,56 min, 202 nm
		3 y 15			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
5-2	Isómero 2: 7-(3-Oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	O	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,17 - 1,36 (m, 4 H), 1,56 - 1,79 (m, 5 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,18 - 2,27 (m, 2 H), 2,42 - 2,73 (m, 4 H), 3,11 - 3,25 (m, 2 H), 3,51 - 3,75 (m, 3 H), 3,77 - 3,94 (m, 2 H), 4,02 - 4,25 (m, 4 H)	1	m/z 352 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,56 min, 202 nm
		3 y 15			D	
5-3	Isómero 1: 7-(2-Oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	P después Q	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 3 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,23 - 2,37 (m, 3 H), 2,65 - 2,77 (m, 4 H), 3,34 - 3,38 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 4,10 - 4,20 (m, 2 H), 4,21 - 4,31 (m, 2 H)	3	m/z 354 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,10 min, 202 nm
		3 y 16			D	

(continuación)

Tabla 3

Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
5-3	Isómero 2: 7-(2-Oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	P después Q	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 3 H), 1,63 - 1,76 (m, 2 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,56 - 2,81 (m, 4 H), 3,34 - 3,39 (m, 2 H), 3,62 - 3,73 (m, 3 H), 3,79 - 3,92 (m, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 4 H)	3	m/z 354 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,21 min, 202 nm
		3 y 6			D	
5-4	Isómero 1a: 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	R después S	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,93 - 1,03 (m, 3 H), 1,21 - 1,35 (m, 3 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,96 (m, 7 H), 2,17 - 2,37 (m, 3 H), 2,49 - 2,67 (m, 2 H), 2,79 - 2,94 (m, 2 H), 3,33 - 3,40 (m, 1 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,68 (m, 2 H), 4,09 - 4,19 (m, 2 H), 4,20 - 4,31 (m, 2 H)	3	m/z 382 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,49 min, 202 nm
		3 y 17			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
5-4	Isómero 1b: 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	R después S	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,94 - 1,05 (m, 3 H), 1,20 - 1,36 (m, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,96 (m, 7 H), 2,19 - 2,41 (m, 3 H), 2,49 - 2,68 (m, 2 H), 2,78 - 2,94 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 3,46 - 3,56 (m, 2 H), 3,56 - 3,68 (m, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 4,20 - 4,31 (m, 2 H)	3	m/z 382 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,50 min, 202 nm
		3 y 17			D	
5-4	Isómero 2a: 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	R después S	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,92 - 1,06 (m, 3 H), 1,19 - 1,35 (m, 3 H), 1,38 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,98 (m, 7 H), 2,03 - 2,19 (m, 2 H), 2,40 - 2,62 (m, 2 H), 2,83 - 3,03 (m, 2 H), 3,33 - 3,43 (m, 1 H), 3,59 - 3,76 (m, 3 H), 3,80 - 3,94 (m, 2 H), 4,06 - 4,26 (m, 4 H)	3	m/z 382 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,48 min, 202 nm
		3 y 17			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
5-4	Isómero 2b: 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	R después S	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,91 - 1,06 (m, 3 H), 1,21 - 1,35 (m, 3 H), 1,39 - 1,52 (m, 1 H), 1,53 - 1,98 (m, 7 H), 2,03 - 2,18 (m, 2 H), 2,42 - 2,61 (m, 2 H), 2,85 - 2,99 (m, 2 H), 3,33 - 3,41 (m, 1 H), 3,60 - 3,75 (m, 3 H), 3,79 - 3,94 (m, 2 H), 4,05 - 4,23 (m, 4 H)	3	m/z 382 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,49 min, 202 nm
		3 y 17			D	
5-5	Isómero 1: 7-(2-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	T	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 - 1,38 (m, 3 H), 1,69 - 2,02 (m, 6 H), 2,32 - 2,53 (m, 2 H), 2,83 - 3,00 (m, 2 H), 3,06 - 3,25 (m, 2 H), 3,46 - 3,78 (m, 5 H), 4,11 - 4,23 (m, 2 H), 4,24 - 4,38 (m, 2 H), 6,84 - 6,96 (m, 1 H), 6,97 - 7,08 (m, 1 H), 7,16 - 7,27 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 1 H)	3	m/z 400 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,01 min, 202 nm
		3 y 18			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
5-5	Isómero 2: 7-(2-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	T	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,35 (m, 3 H), 1,70 - 2,01 (m, 6 H), 2,13 - 2,24 (m, 2 H), 2,80 - 2,96 (m, 2 H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 3,66 - 3,75 (m, 2 H), 3,77 - 3,96 (m, 3 H), 4,07 - 4,23 (m, 4 H), 6,86 - 6,96 (m, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H)	3	m/z 400 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,01 min, 202 nm
		3 y 18			D	
6-1	Isómero 1: 7-{4-[Acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	U	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,79 - 1,04 (m, 6 H), 1,22 - 1,37 (m, 3 H), 1,61 - 1,86 (m, 5 H), 1,87 - 2,34 (m, 9 H), 3,01 - 3,23 (m, 4 H), 3,52 - 4,02 (m, 6 H), 4,05 - 4,24 (m, 4 H)	3	m/z 396 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,99 min, 220 nm
		3 y 21			D	
6-1	Isómero 2: 7-{4-[Acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	U	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,79 - 1,03 (m, 6 H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,59 - 2,47 (m, 14 H), 2,98 - 3,20 (m, 4 H), 3,44 - 3,95 (m, 6 H), 4,15 (c, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,20 - 4,31 (m, 2 H)	3	m/z 396 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,02 min, 220 nm
		3 y 21			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
6-2	Isómero 1: 7-{4-[Acetil(2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	V después W	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,88 - 1,08 (m, 9 H), 1,20 - 1,35 (m, 3 H), 1,60 - 1,94 (m, 5 H), 1,99 - 2,31 (m, 7 H), 2,59 - 2,78 (m, 1 H), 2,89 - 3,02 (m, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 2 H), 3,17 - 3,23 (m, 2 H), 3,53 - 3,73 (m, 3 H), 3,76 - 3,91 (m, 2 H), 4,05 - 4,23 (m, 4 H)	3	m/z 410 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,33 min, 220 nm
		3 y 23			D	
6-3	Isómero 1: 7-(4-{Acetil[(1-metilciclopropil)metil]amino}piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	X después Y	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,29 - 0,63 (m, 4 H), 0,94 - 1,16 (m, 3 H), 1,19 - 1,45 (m, 7 H), 1,85 (s. a., 3 H), 2,08 - 2,25 (m, 3 H), 2,27 - 2,85 (m, 6 H), 3,12 - 3,26 (m, 1 H), 3,37 - 3,45 (m, 1 H), 3,50 - 3,79 (m, 5 H), 4,11 - 4,21 (m, 2 H), 4,23 - 4,35 (m, 2 H)	3	m/z 408 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,10 min, 202 nm
		3 y 25			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
6-3	Isómero 2: 7-(4-{Acetil[(1-metilciclopropil)metil]amino}piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	X después Y	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,26 - 0,59 (m, 4 H), 0,93 - 1,13 (m, 3 H), 1,20 - 1,38 (m, 3 H), 1,62 - 1,80 (m, 4 H), 1,89 (m, 1 H), 1,99 - 2,37 (m, 8 H), 3,06 - 3,21 (m, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 3,59 - 3,77 (m, 4 H), 3,78 - 3,93 (m, 2 H), 4,06 - 4,24 (m, 4 H)	3	m/z 408 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,06 min, 202 nm
		3 y 25			D	
6-4	Isómero 1: 7-(4-{Acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	Z después AA	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,08 - 1,35 (m, 7 H), 1,54 - 1,84 (m, 8 H), 1,97 - 2,20 (m, 5 H), 2,21 - 2,51 (m, 6 H), 3,01 - 3,28 (m, 5 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,70 (m, 2 H), 4,08 - 4,18 (m, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H)	3	m/z 422 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,56 min, 215 nm
		3 y 27			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
6-4	Isómero 2: 7-(4-{Acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	Z después AA	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,05 - 1,36 (m, 7 H), 1,56 - 1,96 (m, 9 H), 1,97 - 2,30 (m, 9 H), 2,31 - 2,49 (m, 1 H), 3,04 - 3,17 (m, 2 H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 3,34 - 3,45 (m, 1 H), 3,59 - 3,75 (m, 3 H), 3,78 - 3,91 (m, 2 H), 4,07 - 4,24 (m, 4 H)	3	m/z 422 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,54 min, 215 nm
		3 y 27			D	
6-5	Isómero 1: 7-{4-[Acetil(bencil)amino]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	AB después AC	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,09 - 1,38 (m, 3 H), 1,58 - 1,83 (m, 6 H), 1,97 - 2,42 (m, 7 H), 2,97 - 3,16 (m, 2 H), 3,58 - 3,74 (m, 3 H), 3,77 - 3,91 (m, 2 H), 4,03 - 4,22 (m, 4 H), 4,37 - 4,53 (m, 1 H), 4,55 - 4,67 (m, 2 H), 7,11 - 7,45 (m, 5 H)	3	m/z 430 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,05 min, 202 nm
		3 y 29			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
6-5	Isómero 2: 7-{4-[Acetil(bencil)amino]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	AB después AC	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,16 - 1,35 (m, 3 H), 1,54 - 1,82 (m, 5 H), 1,97 - 2,39 (m, 9 H), 2,87 - 3,04 (m, 2 H), 3,43 - 3,65 (m, 4 H), 3,73 - 4,51 (m, 5 H), 4,52 - 4,68 (m, 2 H), 7,13 - 7,41 (m, 5 H)	3	m/z 430 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,06 min, 202 nm
		3 y 29			D	
6-6	Isómero 1: 7-(2-Oxo-1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	AD después AE	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,57 - 1,71 (m, 4 H), 1,72 - 1,89 (m, 6 H), 2,18 - 2,45 (m, 7 H), 3,00 - 3,10 (m, 2 H), 3,23 - 3,29 (m, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 4,15 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H), 4,33 - 4,45 (m, 1 H)	3	m/z 380 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,06 min, 220 nm
		3 y 30			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
6-6	Isómero 2: 7-(2-Oxo-1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	AD después AE	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,21 - 1,33 (m, 3 H), 1,57 - 1,86 (m, 10 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 2 H), 2,33 - 2,43 (m, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 2 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,57 - 3,73 (m, 3 H), 3,79 - 3,92 (m, 2 H), 4,08 - 4,21 (m, 4 H), 4,34 - 4,47 (m, 1 H)	3	m/z 380 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,52 min, 220 nm
		3 y 30			D	
6-7	Isómero 1: 7-[4-(2-Oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	AF después AG	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,18 - 1,35 (m, 3 H), 1,51 - 1,85 (m, 11 H), 2,01 - 2,42 (m, 4 H), 2,48 - 2,61 (m, 2 H), 2,98 - 3,18 (m, 2 H), 3,33 - 3,43 (m, 2 H), 3,46 - 3,73 (m, 4 H), 3,79 - 3,91 (m, 2 H), 4,06 - 4,29 (m, 4 H), 4,33 - 4,47 (m, 1 H)	3	m/z 394 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,76 min, 202 nm
		3 y 33			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
6-7	Isómero 2: 7-[4-(2-Oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	A	AF después AG	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,34 (m, 3 H), 1,53 - 1,82 (m, 12 H), 2,01 - 2,14 (m, 2 H), 2,17 - 2,28 (m, 2 H), 2,46 - 2,61 (m, 2 H), 3,04 - 3,16 (m, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 2 H), 3,56 - 3,75 (m, 3 H), 3,78 - 3,92 (m, 2 H), 4,06 - 4,22 (m, 4 H), 4,33 - 4,47 (m, 1 H)	3	m/z 394 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,71 min, 202 nm
		3 y 33			D	
7-1	Isómero 1: 7-{4-[(1-Metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	C	AH después IA	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 - 1,34 (m, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,62 - 2,03 (m, 11 H), 2,07 - 2,44 (m, 8 H), 2,98 - 3,11 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 2 H)	3	m/z (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,43 min, 202 nm
		3, 34 y 35			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
7-1	Isómero 2: 7-{4-[(1-Metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	C	AH después IA	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,18 - 1,34 (m, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,62 - 1,90 (m, 8 H), 1,93 - 2,34 (m, 9 H), 2,86 - 2,99 (m, 1 H), 3,01 - 3,14 (m, 2 H), 3,54 - 3,73 (m, 3 H), 3,77 - 3,90 (m, 2 H), 4,05 - 4,25 (m, 4 H)	3	m/z 394 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,83 min, 202 nm
		3, 34 y 35			D	
7-2	Isómero 1: 7-{4-[(2-Metilpropil)carbamoil]piperidin-1-il}-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	C	AJ después AK	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 6 H), 1,22 - 1,33 (m, 3 H), 1,61 - 1,85 (m, 7 H), 2,12 - 2,38 (m, 6 H), 2,93 - 3,08 (m, 4 H), 3,48 - 3,56 (m, 2 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 2 H), 4,20 - 4,29 (m, 2 H)	3	m/z 382 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,81 min, 202 nm
		3, 34 y 20			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
7-3	Isómero 1: 7-[4-[(Ciclobutilmetil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	C	AL después AM	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 3 H), 1,60 - 1,81 (m, 8 H), 1,82 - 1,96 (m, 2 H), 1,97 - 2,09 (m, 2H), 2,11 - 2,36 (m, 6 H), 2,41 - 2,55 (m, 1 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,13 - 3,23 (m, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 3,55 - 3,66 (m, 2 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 4,19 - 4,28 (m, 2 H)	3	m/z 394 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,95 min, 202 nm
		3, 34 y 36			D	
7-4	Isómero 1: 7-[4-(Azepan-1-ilcarbonyl)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	C	AN después AO	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 1,20 - 1,40 (m, 5 H), 1,51 - 1,87 (m, 13 H), 2,14 - 2,38 (m, 5 H), 2,55 - 2,69 (m, 1 H), 2,95 - 3,06 (m, 2 H), 3,46 - 3,66 (m, 7 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 2 H)	3	m/z 408 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,28 min, 202 nm
		3, 34 y 37			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
8-1	Isómero 1: 7-(4-(<i>N</i> -((1-Metilciclobutil)metil)acetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo	A	AP después AQ	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4,28 - 4,17 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,67 - 3,45 (m, 6H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,44 - 2,19 (m, 6H), 2,17 (s, 1,5H), 2,12 - 2,02 (m, 3H), 2,01 (s, 1,5H), 1,83 - 1,55 (m, 9H), 1,23 (s, 1,5H), 1,12 (s, 1,5H).	3	m/z 408 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,18 min, 202 nm
		27 y 39			D	
8-1	Isómero 2: 7-(4-(<i>N</i> -((1-Metilciclobutil)metil)acetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo	A	AP	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 4,15 - 4,07 (m, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 2H), 3,70 - 3,58 (m, 4H), 3,29 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 6H), 2,01 (s, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,83 - 1,55 (m, 9H), 1,23 (s, 1,5H), 1,12 (s, 1,5H).	3	m/z 408 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 3,10 min, 202 nm
		27 y 39			D	

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Método de síntesis e intermedios utilizados	Método de purificación	¹ H RMN	Sistema y método de análisis por LCMS	Datos de LCMS
8-2	Isómero 1: 7-(4-(<i>N</i> -Bencilacetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo	A	AR	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,42 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 4H), 4,65 - 4,54 (m, 2H), 4,50 - 4,36 (m, 1H), 4,27 - 4,14 (m, 2H), 3,89 - 3,77 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 - 3,45 (m, 4H), 3,02 - 2,92 (m, 2H), 2,41 - 2,13 (m, 4H), 2,28 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 1,84 - 1,54 (m, 6H).	3	m/z 416 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,79 min, 202 nm
		39 y 29			C	
8-2	Isómero 2: 7-(4-(<i>N</i> -Bencilacetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo	A	AR	¹ H RMN (400 MHz, Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 4H), 4,66 - 4,56 (m, 2H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,68 - 3,55 (m, 3H), 3,08 - 2,99 (m, 2H), 2,28 (s, 1,5H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 2,05 (s, 1,5H), 1,81 - 1,57 (m, 6H).	3	m/z 416 (M+H) ⁺ (ESI ⁺), a 2,79 min, 202 nm
		39 y 29			C	

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO A

5 Ensayos de Fosfo-ERK1/2

Se realizaron ensayos funcionales usando el ensayo de fosfo-ERK1/2 Alphascreen Surefire (Crouch y Osmond, *Comb. Chem. High Throughput Screen*, 2008). La fosforilación de ERK1/2 es una consecuencia corriente abajo de la activación del receptor acoplado a proteínas tanto Gq/11 como Gi/o, haciéndola altamente adecuada para la evaluación de receptores M₁, M₃ (acoplados a Gq/11) y M₂, M₄ (acoplados a Gi/o), en lugar de usar diferentes formatos de ensayo para diferentes subtipos de receptores. Se sembraron células CHO (25.000/pocillo) que expresaban de manera estable el receptor muscarínico humano M₁, M₂, M₃ o M₄ en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en MEM-alfa + FBS dializado al 10 %. Una vez adheridas, las células se privaron de suero durante la noche. La estimulación con agonista se realizó mediante la adición de 5 µl de agonista a las células durante 5 min (37 °C). Se retiró el medio y se añadieron 50 µl de tampón de lisis. Después de 15 min, se transfirió una muestra de 4 µl a una placa de 384 pocillos y se añadieron 7 µl de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante 2 h con agitación suave en la oscuridad y después se leyeron en un lector de placas PHERAstar. Las cifras de pCE₅₀ y E_{máx} se calcularon a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor y los resultados se exponen en la Tabla 4 a continuación.

20 Para la gran mayoría de ejemplos existen al menos dos diastereómeros y estos se han separado, a menos que se indique otra cosa, usando las técnicas de HPLC de fase inversa, HPLC quiral o SFC quiral. La asignación de isómeros (Isómero 1, Isómero 2, etc.) se basa en el tiempo de retención del compuesto usando la técnica de separación que se realizó en la etapa de purificación final. Por implicación, podría tratarse de un tiempo de retención de HPLC de fase inversa, HPLC quiral o SFC quiral, y esto variará de un compuesto a otro.

25 En la Tabla 3 se publican los datos analíticos para los isómeros activos. En la Tabla 4 se incluyen datos de varios compuestos débilmente activos para resaltar la preferencia por la estereoquímica absoluta.

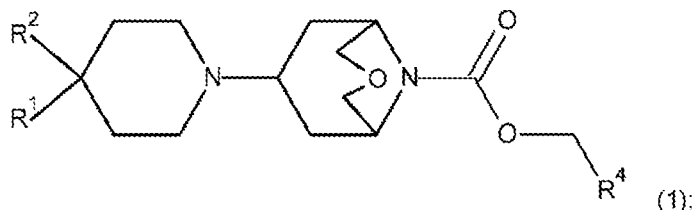
Tabla 4				
Actividad muscarínica				
Ej. N.º	pCE ₅₀ para M1 (% de Emáx frente a ACh)	pCE ₅₀ para M2 (% de Emáx frente a ACh)	pCE ₅₀ para M3 (% de Emáx frente a ACh)	pCE ₅₀ para M4 (% de Emáx frente a ACh)
ACh	8,33 (102)	7,82 (105)	8,12 (115)	8,09 (110)
1-1 Isómero 1	6,37 (116)	6,24 (57)	< 4,70 (13)	7,28 (100)
1-2 Isómero 1	7,82 (96)	7,06 (69)	< 4,70 (2)	8,54 (78)
1-2 Isómero 2	7,11 (67)	< 4,70 (10)	< 4,70 (2)	7,88 (51)
1-3 Isómero 1	7,26 (124)	6,55 (112)	5,60 (40)	8,14 (99)
1-3 Isómero 2	6,50 (45)	< 4,70 (11)	< 4,70 (5)	6,95 (81)
2-1 Isómero 1	6,60 (44)	NP	NP	< 4,70 (17)
2-1 Isómero 2	6,80 (40)	NP	NP	< 4,70 (20)
2-2 Isómero 1	< 4,70 (63)	< 4,70 (3)	< 4,70 (4)	7,44 (61)
2-2 Isómero 2	< 4,70 (10)	< 4,70 (3)	< 4,70 (5)	6,95 (37)
2-3 Isómero 1	6,71 (77)	6,54 (45)	< 4,70 (9)	8,19 (99)
2-3 Isómero 2	6,76 (34)	< 4,70 (10)	< 4,70 (5)	7,94 (65)
3-1 Isómero 1	5,86 (97)	NP	NP	6,89 (94)
3-1 Isómero 2	5,86 (79)	NP	NP	6,51 (78)
4-1 Isómero 1	6,81 (108)	6,60 (87)	< 4,70 (11)	7,51 (114)
4-1 Isómero 2	6,40 (47)	< 4,70 (17)	< 4,70 (4)	7,00 (59)
5-1 Isómero 1	7,14 (47)	< 4,70 (8)	< 4,70 (0)	< 4,70 (13)
5-1 Isómero 2	6,85 (66)	< 4,70 (13)	< 4,70 (8)	7,47 (41)
5-2 Isómero 1	6,50 (82)	NP	NP	6,52 (36)
5-2 Isómero 2	7,36 (61)	< 4,70 (8)	< 4,70 (5)	< 4,70 (18)
5-3 Isómero 1	5,84 (75)	NP	NP	6,08 (33)
5-3 Isómero 2	6,90 (73)	< 4,70 (4)	< 4,70 (5)	< 4,70 (17)
5-4 Isómero 1a	5,83 (76)	< 4,70 (3)	< 4,70 (2)	6,84 (81)
5-4 Isómero 1b	< 4,70 (9)	NP	NP	6,50 (30)
5-4 Isómero 2a	6,01 (75)	NP	NP	6,70 (61)
5-4 Isómero 2b	7,13 (25)	< 4,70 (1)	< 4,70 (4)	< 4,70 (20)
5-5 Isómero 1	6,54 (75)	6,91 (24)	< 4,70 (4)	7,67 (99)
5-5 Isómero 2	7,27 (108)	7,12 (67)	NP	8,07 (108)
6-1 Isómero 1	6,75 (93)	< 4,70 (26)	< 4,70 (7)	6,82 (77)
6-1 Isómero 2	7,21 (102)	6,49 (90)	< 4,70 (62)	7,76 (111)

(continuación)

Tabla 4				
Ej. N.º	Actividad muscarínica			
	pCE₅₀ para M1 (% de Emáx frente a ACh)	pCE₅₀ para M2 (% de Emáx frente a ACh)	pCE₅₀ para M3 (% de Emáx frente a ACh)	pCE₅₀ para M4 (% de Emáx frente a ACh)
6-2 Isómero 1	6,21 (71)	NP	NP	5,98 (45)
6-3 Isómero 1	6,92 (124)	6,45 (36)	< 4,70 (390)	7,22 (93)
6-3 Isómero 2	6,71 (90)	< 4,70 (11)	< 4,70 (9)	6,41 (44)
6-4 Isómero 1	7,84 (103)	6,44 (33)	NP	7,37 (80)
6-4 Isómero 2	7,47 (72)	< 4,70 (15)	< 4,70 (19)	6,69 (38)
6-5 Isómero 1	6,78 (92)	< 4,70 (11)	< 4,70 (13)	6,52 (50)
6-5 Isómero 2	7,80 (91)	5,63 (68)	5,55 (83)	6,84 (73)
6-6 Isómero 1	6,60 (103)	6,47 (60)	< 4,70 (7)	7,72 (109)
6-6 Isómero 2	6,01 (50)	< 4,70 (6)	< 4,70 (3)	7,09 (48)
6-7 Isómero 1	6,19 (111)	5,99 (87)	< 4,70 (28)	7,12 (105)
6-7 Isómero 2	5,66 (41)	< 4,70 (5)	< 4,70 (2)	6,76 (52)
7-1 Isómero 1	6,42 (91)	NP	NP	6,49 (76)
7-1 Isómero 2	5,76 (62)	NP	NP	< 4,70 (54)
7-2 Isómero 1	7,10 (96)	NP	NP	6,34 (72)
7-3 Isómero 1	7,45 (100)	5,83 (62)	< 4,70 (57)	6,56 (97)
7-4 Isómero 1	6,26 (85)	NP	NP	< 4,70 (65)
8-1 Isómero 1	7,07 (123)	NP	NP	6,81 (77)
8-1 Isómero 2	6,63 (86)	NP	NP	6,24 (47)
8-2 Isómero 1	7,10 (99)	NP	NP	6,18 (54)
8-2 Isómero 2	6,22 (60)	NP	NP	< 4,70 (27)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1):



o una sal del mismo,
en donde:

R¹ se selecciona de NR⁵R⁶; CONR⁸R⁹; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos;

R² se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxilo; amino; y un grupo hidrocarburo C₁₋₃ no aromático que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno de los átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o

R² se une a R¹ para formar un grupo espirocíclico opcionalmente sustituido;

R⁴ es H o un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; R⁵ es COR⁷ o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor u opcionalmente sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos,

R⁷ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

R⁶ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor u opcionalmente sustituido con un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos, o

R⁶ puede unirse junto con R⁵ o R⁷ para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos,

R⁸ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

R⁹ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor,

o R⁹ puede unirse junto con R⁸ para formar un anillo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde:

R¹ se une a R² para formar un anillo espirocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3, 4 o 5 átomos que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino o un anillo condensado adicional.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde:

R¹ es un anillo aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde:

R¹ es NR⁵R⁶.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, o una sal del mismo, en donde:

R⁵ se selecciona de COCH₃ y un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático; o

R⁵ puede unirse junto con R⁶ para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido; o

R⁵ es COR⁷ donde R⁷ puede unirse junto con R⁶ para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o una sal del mismo, en donde:

R⁵ se selecciona de COCH₃ y un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático; o

R⁵ puede unirse junto con R⁶ para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C₁₋₃ o los grupos alcoxi C₁₋₃ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino; o

R⁵ es COR⁷ donde R⁷ puede unirse junto con R⁶ para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C₁₋₃ o los grupos alcoxi C₁₋₃ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, o una sal del mismo, en donde:

R⁶ se selecciona de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático opcionalmente sustituido con un anillo de fenilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales en el anillo de fenilo se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C₁₋₃ o los grupos alcoxi C₁₋₃ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino; o

R⁶ puede unirse junto con R⁵ o R⁷ para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino, en donde el alquilo C₁₋₃ o los grupos alcoxi C₁₋₃ pueden tener un sustituyente opcional seleccionado de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde:

R¹ es CONR⁸R⁹;

R⁸ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático; y

R⁹ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático; o

R⁹ puede unirse junto con R⁸ para formar un anillo monocíclico opcionalmente sustituido en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino.

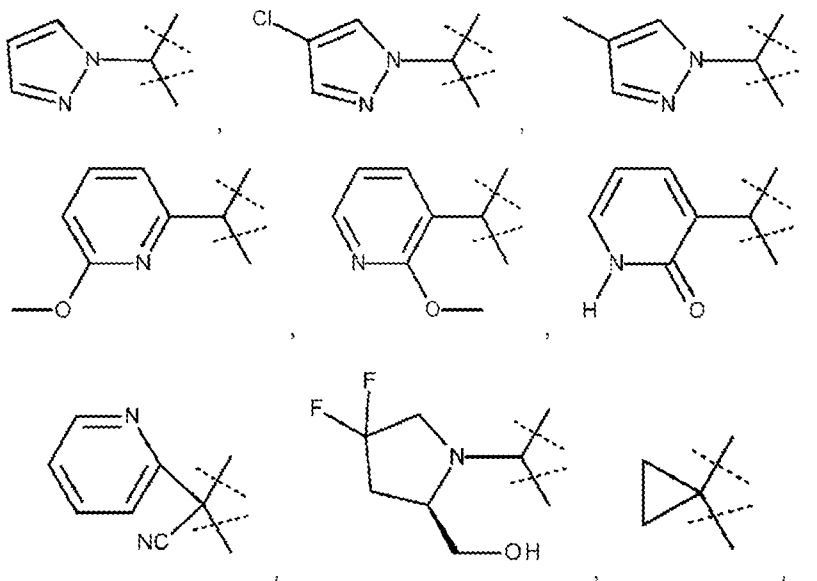
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal del mismo, en donde:

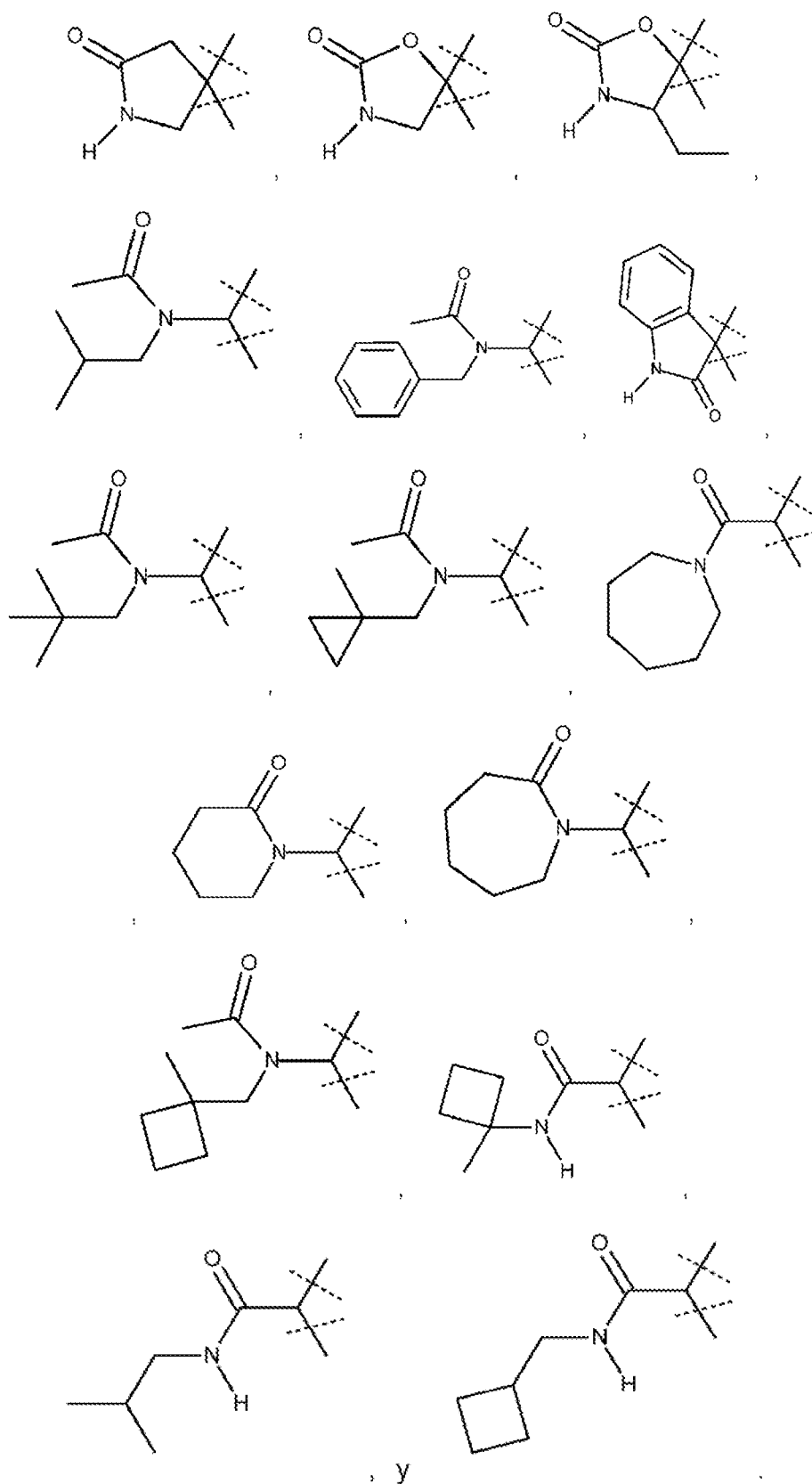
R² es H; o

R² se une a R¹ para formar un anillo espirocíclico opcionalmente sustituido que tiene 3, 4 o 5 átomos que contienen 0, 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O o N, en donde los sustituyentes opcionales se seleccionan de alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, halógeno, ciano, oxo, hidroxilo o amino o un anillo condensado adicional.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo, en donde:

R¹R² se selecciona de:





11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal del mismo, en donde:

15 R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de;

- 7-[4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 5 7-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-Ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-[(2R)-4,4-Difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de
 10 etilo;
 7-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo
 7-(3-Oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-(2-Oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 15 7-(2-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-[Acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-[Acetil(2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-[Acetil[(1-metilciclopropil)metil]amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-[Acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 20 7-[4-[Acetil(bencil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-(2-Oxo-1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-(2-Oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-[(1-Metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-[(2-Metilpropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 25 7-[4-[(Ciclobutilmetil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-[4-(Azepan-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 7-(4-(N-((1-Metilciclobutil)metil)acetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-(4-(N-Bencilacetamido)piperidin-1-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 30 7-[4-(4-Cloro-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-(6-Metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-(2-Metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-(2-Oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 35 7-[4-Ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-[(2R)-4,4-Difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de
 etilo;
 7-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo
 7-(3-Oxo-2,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 40 7-(2-Oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-(4-Etil-2-oxo-1-oxa-3,8-diazaespiro[4.5]dec-8-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-(2-Oxo-1,2-dihidro-1'H-espiro[indol-3,4'-piperidin]-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-[Acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-[Acetil(2,2-dimetilpropil)amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 45 7-[4-[Acetil[(1-metilciclopropil)metil]amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-[Acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-(2-Oxo-1,4'-bipiperidin-1'-il)-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-(2-Oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-[(1-Metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 50 7-[4-[(2-Metilpropil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 7-[4-[(Ciclobutilmetil)carbamoil]piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo; y
 7-[4-(Azepan-1-ilcarbonil)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de metilo;
 y sales de los mismos.
- 55 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es;
 7-[4-(1H-Pirazol-1-il)piperidin-1-il]-3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo;
 o una sal del mismo.
- 60 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1-13, o una sal del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal del mismo, para su uso en
 el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor
 65 agudo, crónico, neuropático o inflamatorio.

16. El compuesto o sal para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde:
el trastorno cognitivo es la enfermedad de Alzheimer.