

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 327**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2015** **E 18179258 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 3406609**

54 Título: **Compuestos aza bicíclicos como agonistas del receptor muscarínico**

30 Prioridad:

06.02.2014 GB 201402013
19.09.2014 GB 201416622

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.11.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BROWN, GILES ALBERT;
CANSFIELD, JULIE ELAINE;
CONGREVE, MILES STUART;
O'BRIEN, MICHAEL ALISTAIR;
PICKWORTH, MARK;
RACKHAM, MARK DAVID;
TEHAN, BENJAMIN GERALD y
TEOBALD, BARRY JOHN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 986 327 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 aza bicíclicos como agonistas del receptor muscarínico

- 5 Esta invención se refiere a compuestos que son agonistas del receptor muscarínico M1 y/o el receptor M4 y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1/M4. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos terapéuticos de los compuestos.

Antecedentes de la invención

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

- 25 Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente el mAChR M₁, desempeñan una función crítica en la mediación del procesamiento cognitivo superior. Las enfermedades asociadas a deterioros cognitivos, 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 tiene el deterioro cognitivo como un componente importante del cuadro clínico, la densidad de mAChR se reduce en la corteza prefrontal, el hipocampo y el caudado-putamen de los sujetos esquizofrénicos (Dean *et al.*, 2002 Mol Psychiatry). Además, en modelos animales, el bloqueo o daño de las vías colinérgicas centrales da como resultados déficits cognitivos profundos y se ha demostrado que los antagonistas no selectivos de los mAChR inducen efectos psicotomiméticos en pacientes psiquiátricos. El tratamiento de reemplazo colinérgico 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 demostrado su eficacia frente al deterioro cognitivo sintomático en la clínica, pero dan lugar a acontecimientos adversos limitantes de la dosis resultado de la estimulación de los mAChR M₂ y M₃ periféricos, incluyendo la motilidad gastrointestinal alterada, bradicardia, náuseas y vómitos (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>).

- 35 Otros esfuerzos de descubrimiento se han centrado en la identificación de agonistas directos de mAChR M₁ con el objetivo de inducir mejoras selectivas en la función cognitiva con un perfil de efectos adversos favorable. Dichos esfuerzos dieron como resultado la identificación de una gama de agonistas, ilustrados por compuestos tales como xanomelina, AF267B, sabcomelina, milamelina y cevimelina. Muchos de estos compuestos han demostrado ser muy eficaces en modelos preclínicos de cognición en roedores y/o primates no humanos. La milamelina ha demostrado eficacia frente a déficits inducidos por escopolamina en la memoria de trabajo y espacial 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.

- 45 La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más frecuente (26,6 millones de personas en todo el mundo en 2006) que afecta a las personas mayores, dando como resultado una profunda pérdida de memoria y disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos patologías cerebrales distintivas: agregados de placas amiloides, compuestos en gran parte por péptido β amiloide (A β) y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se cree que la acumulación de A β es la característica central en la progresión de la EA y, como tal, muchas supuestas terapias para el tratamiento de la EA se dirigen actualmente a la inhibición de la producción de A β . A β deriva de la escisión proteolítica de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés) unida a la membrana. La APP se procesa por dos vías, no amiloidegénica y amiloidegénica. La escisión de la APP por la γ -secretasa es común a ambas vías, pero en la primera la APP es escindida por una α -secretasa para producir APP α soluble. Sin embargo, en la vía amiloidegénica, la APP es escindida 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 la APP hacia la vía soluble, no amiloidegénica. Los estudios *in vivo* mostraron que el agonista de mAChR, AF267B, alteró una patología similar a enfermedad en el ratón transgénico 3xTgAD, un modelo de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo *et al.*, 2006 Neuron). Se ha demostrado que el agonista de mAChR cevimelina proporciona una reducción pequeña, pero significativa, de los niveles de A β en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demostrando de este modo una posible eficacia modificadora de la enfermedad (Nitsch *et al.*, 2000 Neurol).

- Estudios preclínicos han sugerido que los agonistas de mAChR presentan un perfil similar al de los antipsicóticos atípicos en una gama de paradigmas preclínicos. El agonista de mAChR, xanomelina, revierte una serie de comportamientos mediados por dopamina, incluyendo la locomoción inducida por anfetamina en ratas, la escalada inducida por apomorfina en ratones, el volteo impulsado por agonistas de dopamina en ratas con lesión unilateral de

6-OH-DA y la agitación motora inducida por anfetamina en monos (sin predisposición a EPS). También se ha demostrado que inhibe la activación de células de dopamina A10, pero no A9, y la evitación condicionada e induce la expresión de c-fos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado en ratas. Todos estos datos sugieren un perfil similar al de los antipsicóticos atípicos (Mirza *et al.*, 1999 CNS Drug Rev). También se ha implicado a los receptores muscarínicos en la neurobiología de la adicción. Los efectos de refuerzo de la cocaína y otras sustancias adictivas están mediados por el sistema mesolímbico dopaminérgico, donde los estudios conductuales y neuroquímicos han demostrado que los subtipos de receptores colinérgicos muscarínicos 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.

Los receptores muscarínicos también intervienen en el control del movimiento y pueden representar tratamientos novedosos para trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, TDAH, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette y otros síndromes asociados a la disfunción dopaminérgica como factor patogénico subyacente impulsor de la enfermedad.

La xanomelina, la sabcomelina, la milamelina y la cevimelina se encuentran en diversas fases 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 en esquizofrénicos y proporcionó una reducción significativa de los síntomas positivos y negativos en comparación con el control con placebo (Shekhar *et al.*, 2008 Am J Psych). Sin embargo, en todos los estudios clínicos, la xanomelina y otros agonistas de mAChR relacionados han mostrado un margen de seguridad inaceptable con respecto a los acontecimientos adversos 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 importante función protectora al mantener al organismo a salvo de estímulos que pueden producir daño tisular, sin embargo, es necesario gestionar el dolor posquirúrgico. El dolor inflamatorio puede producirse por muchos motivos, 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 neuronal y dolor. El dolor neuropático se asocia a sensaciones dolorosas anormales ante estímulos no dolorosos. El dolor neuropático se asocia a diversas enfermedades/traumatismos, tales como lesiones medulares, esclerosis múltiple, diabetes (neuropatía diabética), infección vírica (tal como VIH o Herpes). También es frecuente en el cáncer, como consecuencia de la enfermedad y como 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 en los centros superiores del dolor en el cerebro. Se ha demostrado que el aumento de los niveles endógenos de acetilcolina a través de inhibidores de la acetilcolinesterasa y la activación directa de los receptores muscarínicos con agonistas o moduladores alostéricos tienen actividad analgésica. En cambio, el bloqueo de los receptores muscarínicos con antagonistas o usando ratones nuligénicos aumenta la sensibilidad al dolor. La evidencia de la función del receptor M1 en el dolor se revisa por D. F. Fiorino y M. Garcia-Guzman, 2012.

Más recientemente, se ha identificado un pequeño número de compuestos que presentan una selectividad mejorada para el subtipo de mAChR M₁ con respecto a 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 mayores niveles 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 mAChR M₂. En el presente documento los presentes inventores describen una serie de compuestos que, inesperadamente, muestran niveles elevados de selectividad por los mAChR M₁ y/o M₄ frente a los subtipos de receptores M₂ y M₃.

Descripción de las figuras

La descripción de las figuras se puede encontrar en las secciones experimentales B y C.

La figura 1 muestra que se encontró que el Isómero 2 de los Ejemplos de referencia 1-33, revertía la amnesia inducida por escopolamina de una manera dependiente de la dosis, con una DE₅₀ aproximadamente de aprox. 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg fue similar al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezilo (0,1 mg/kg, ip) que sirvió como control positivo.

La figura 2 muestra el efecto de los compuestos de prueba novedosos sobre la hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas. El comportamiento similar a un antipsicótico se evaluó en ratas mediante la inhibición de la hiperactividad (o hiperlocomoción) provocada por d-anfetamina. Se muestran los datos para el Isómero 2 del Ejemplo 1-21 y el Isómero 2 de los Ejemplos de referencia 1-32, el Isómero 2 de 1-33, el Isómero 2 de 2-7 y el Isómero 2 de 2-17.

Sumario de la invención

La divulgación técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de las reivindicaciones. Los elementos de la divulgación que no se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones se proporcionan a título informativo.

Un primer aspecto de la invención es un compuesto que es 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

Un segundo aspecto de la invención es una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto.

Un tercer aspecto de la invención es una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con el primer aspecto.

En una realización, el ácido es ácido cítrico, ácido fumárico o ácido clorhídrico.

Un cuarto aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal como se ha definido en uno cualquiera del primer al tercer aspectos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un quinto aspecto de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con uno cualquiera del primer al tercer aspectos para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Un sexto aspecto de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con uno cualquiera del primer al tercer aspectos para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

Un séptimo aspecto de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con uno cualquiera del primer al tercer aspectos para su uso en el tratamiento de un trastorno bipolar.

Un octavo aspecto de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con uno cualquiera del primer al tercer aspectos para su uso en el tratamiento de la demencia.

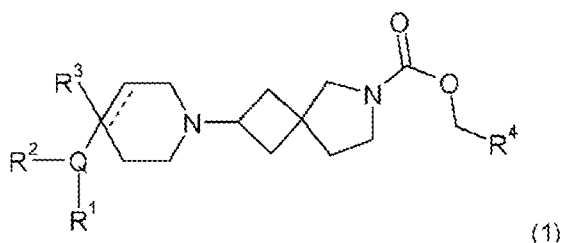
Un noveno aspecto de la invención es un compuesto o una sal de acuerdo con uno cualquiera del primer al tercer aspectos para su uso en el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas de los receptores muscarínicos M1 y/o M4. Más particularmente, la invención proporciona compuestos que exhiben selectividad para el receptor M1 y/o el receptor M4 en relación con los subtipos de receptores M2 y M3.

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

En general, en el presente documento se describen, con el propósito de respaldar los métodos sintéticos generales, compuestos de fórmula (1):



o una sal de los mismos, en donde

Q es un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros anulares de heteroátomos seleccionados de N, O y S;

R¹ se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁶; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SO₂R⁵; 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; 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; cloro; bromo; ciano; hidroxilo; metoxi; OR⁵; NR⁵R⁶; COR⁵; COOR⁵; OCOR⁵; NR⁷COR⁵; CONR⁵R⁶; NR⁷CONR⁵R⁶; NR⁷COOR⁵; OCONR⁵R⁶; SR⁵; SOR⁵ y SO₂R⁵; un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₆; o R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un anillo aromático condensado de 6 miembros; R³ se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxilo; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₉ que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno, dos o tres, 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;

R⁴ es un hidrógeno 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, R⁶ y R⁷ son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o un grupo de fórmula CH₂N(R^a)COOR^b;

R^a se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₄;

R^b es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₄ que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxilo; metoxi; amino; o un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

y la línea discontinua indica un segundo enlace carbono-carbono opcional, con la condición de que cuando esté presente un segundo enlace carbono-carbono, entonces R³ esté ausente.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de una sal.

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

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

Definiciones

En esta solicitud, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique de otro modo.

El término "tratamiento", en relación con los usos de los compuestos de fórmula (1), se usa para describir cualquier forma de intervención donde 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" abarca tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento donde se manifiestan síntomas medibles o detectables de la enfermedad o trastorno.

La expresión "cantidad terapéutica eficaz", como se usa en el presente documento (por ejemplo, con respecto a los 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 completa del dolor o una reducción de la gravedad del dolor.

La expresión "grupo hidrocarburo no aromático" como en "grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀" o "grupo hidrocarburo no aromático acíclico C₁₋₅" se refiere a un grupo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarburo puede estar completamente saturado o puede contener uno o más 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 ramificada o puede consistir en un grupo cíclico o contenerlo. Por lo tanto, el término hidrocarburo no aromático incluye alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenal, etc.

Los términos "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" y "cicloalqueno" se usan en su sentido convencional (por ejemplo, como se define en el IUPAC Gold Book), a menos que se indique lo contrario.

La expresión "grupo hidrocarburo saturado" como en "grupo hidrocarburo saturado C₁₋₄" se refiere a un grupo hidrocarburo que no contiene dobles enlaces o triples enlaces carbono-carbono. Por lo tanto, el grupo hidrocarburo saturado puede ser un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo alquilcicloalquilo o un grupo alquilocicloalquilalquilo. Los ejemplos de grupos hidrocarburo saturados C₁₋₄ incluyen grupos alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopropilmetilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo", cuando el número especificado de átomos de carbono lo permite, incluye tanto grupos cicloalquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, como grupos bicíclicos y tricíclicos. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas anulares puenteados tales como bicicloheptano, biciclooctano y adamantano.

En las definiciones de R¹, R², R³ y R⁴ anteriores, cuando se indica, 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 (en el caso de R¹ y R⁴) formas oxidadas de los mismos. Se apreciará que cuando un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, la menor valencia de los heteroátomos en comparación con el carbono significa que se enlazarán a los heteroátomos menos átomos de los que se habrían enlazado 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.

Los ejemplos de reemplazos de heteroátomos por átomos de carbono incluyen el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- por oxígeno o azufre para proporcionar un éter -CH₂-O-CH₂- o un tioéter -CH₂-S-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo CH₂-C≡C-H por nitrógeno para proporcionar un grupo nitrilo (ciano) CH₂-C≡N, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- por C=O para proporcionar una cetona -CH₂-C(O)-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- por 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- por C(O)NH para dar una amida -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- por nitrógeno para proporcionar una amina -CH₂-NH-CH₂-, y el reemplazo de un átomo de carbono de una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- por C(O)O para proporcionar un éster (o ácido carboxílico) -CH₂-CH₂-C(O)-O-. En cada uno de dichos reemplazos, 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.

Las sales son típicamente sales de adición de ácido.

Las sales se pueden sintetizar 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 (Editora), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas ácidas o básicas libres de estos compuestos con la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, se usan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Las sales de adición de ácidos pueden formarse con una gran diversidad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen mono o di-sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspartico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-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 hidrohídricos (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-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

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.

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

Las formas de sal de los compuestos de la invención son 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, también pueden prepararse sales que no son farmacéuticamente aceptables como formas intermedias que después pueden convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Estas formas de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos descritos en el presente documento.

Estereoisómeros

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

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 isomería *syn* y *anti* alrededor de un doble enlace carbono-nitrógeno (por ejemplo, en una oxima), o isomería rotacional alrededor de un enlace donde hay rotación restringida, o isomería *cis* y *trans* alrededor de un anillo tal como un anillo de cicloalcano.

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 lo contrario.

Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o d e 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 diversas técnicas, incluyendo cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral), y dichas técnicas son bien conocidas por un experto en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y a continuación disociando las sales para proporcionar el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de la invención existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero de 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 sólo uno de un par de enantiómeros, o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros.

Por consiguiente, 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 el 95 %) del compuesto está presente en forma de un isómero óptico individual (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

En una realización general, el 99 % o más (por ejemplo, sustancialmente la totalidad) de la cantidad total del compuesto (o compuestos para su uso) está presente como un isómero óptico individual.

Por ejemplo, en una realización, el compuesto está presente como un enantiómero individual.

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

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

Un compuesto descrito en el presente documento que se encuentra en forma de una mezcla racémica de isómeros ópticos.

Un compuesto descrito en el presente documento que se encuentra en forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

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 al carbono y al oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ¹²C, ¹³C y ¹⁴C y ¹⁶O y ¹⁸O.

De una manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. 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 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, el compuesto no contiene isótopos

radiactivos. Dichos compuestos se usan preferentemente con fines terapéuticos. En otra realización, sin embargo, el compuesto puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

5 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 de estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos descritos en el presente documento de moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (denominado a continuación disolvente de solvatación). Los ejemplos de dichos disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar recristalizando los compuestos descritos en el presente documento con un disolvente o mezcla de disolventes que contengan el disolvente de solvatación. Puede determinarse si se ha formado o no un solvato en un caso determinado sometiendo los cristales del compuesto a análisis usando técnicas convencionales y bien conocidas, tales como el análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalografía de rayos X. Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particularmente preferidos son los hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

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

En una realización, el solvato es un hidrato.

Para un análisis más detallado de los solvatos y los métodos usados para prepararlos y caracterizarlos, véase Bryn *et al.*, *Solid-State Chemistry of Drugs*, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE. UU, 1999, ISBN 0-967-06710-3. Como alternativa, en lugar de existir como hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por lo tanto, también se describe en el presente documento un compuesto como se describe en el presente documento en una forma anhidra (por ejemplo, forma cristalina anhidra).

Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en estado cristalino o no cristalino (por ejemplo, amorfo). La existencia o no de un compuesto en estado cristalino puede determinarse fácilmente mediante técnicas convencionales tales como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Los cristales y sus estructuras cristalinas pueden caracterizarse usando una serie de técnicas, incluyendo cristalografía monocristalina de rayos X, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopia infrarroja, por ejemplo, la espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). El comportamiento de los cristales en condiciones de humedad variable puede analizarse mediante estudios gravimétricos de sorción de vapor 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 consiste en el análisis y la interpretación de la difracción de rayos X de un monocristal. En un sólido amorfo, la estructura tridimensional que existe normalmente en una forma cristalina no existe, y las posiciones de las moléculas unas respecto a otras en la forma amorfa son esencialmente aleatorias, véase, por ejemplo, Hancock *et al. J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1).

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma cristalina.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es:

- (a) de un 50 % a un 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, un compuesto descrito en el presente documento está en forma amorfa.

Profármacos

Los compuestos de fórmula (1), como se describen en el presente documento, pueden estar presentes en forma de profármaco. Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte *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 producir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquier grupo hidroxilo presente en

el compuesto precursor con, cuando proceda, la protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto precursor, seguido de desprotección, en caso necesario.

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo o un compuesto que, tras su reacción química adicional, produce 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.

Un compuesto descrito en el presente documento puede contener un grupo funcional que se puede convertir en condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxilo o un grupo amino.

Complejos y clatratos

Los compuestos de fórmula (1) pueden estar en forma de complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales).

Por consiguiente, también se describe en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento en forma de un complejo o clatrato.

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener actividad como agonistas del receptor muscarínico M1. La actividad muscarínica de los compuestos se puede determinar usando el ensayo Fosfo-ERK1/2 descrito en el Ejemplo A a continuación.

Una ventaja significativa de los compuestos descritos en el presente documento es que son muy selectivos para el receptor M1 en relación con los subtipos de receptores M2 y M3. Por ejemplo, mientras que los compuestos descritos en el presente documento tienen típicamente valores de pCE_{50} de al menos 6 (preferentemente al menos 6,5) y valores de $E_{máx}$ superiores a 80 (preferentemente superiores a 95) frente al receptor M1 en el ensayo funcional descrito en el Ejemplo A, pueden tener valores de pCE_{50} inferiores a 5 y valores de $E_{máx}$ inferiores al 20 % cuando se ensayan frente a los subtipos M2 y M3 en el ensayo funcional del Ejemplo A.

Algunos compuestos descritos en el presente documento también son muy selectivos para el receptor M4 en relación con el receptor M1. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen el compuesto del Ejemplo 1-6(#), 1-9(#), 1-21 y 2-17(#). Un signo de almohadilla (#) representa un ejemplo de referencia.

Otros compuestos descritos en el presente documento tienen actividad tanto en los receptores M1 como M4. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen los compuestos de los Ejemplos de referencia 1-1 a 1-4 y 1-8 a 1-10 y 2-116.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento sirve para su uso en medicina.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento sirve para su uso como agonista del receptor muscarínico M1 y/o M4.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor muscarínico M1 que tiene una pCE_{50} en el intervalo de 6,0 a 8,1 y una $E_{máx}$ de al menos 90 frente al receptor M1 en el ensayo del Ejemplo A en el presente documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor muscarínico M1 que tiene una pCE_{50} en el intervalo de 6,5 a 7,5.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento tiene una $E_{máx}$ de al menos 95 frente al receptor M1.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor muscarínico M4 que tiene una pCE_{50} en el intervalo de 6,0 a 9,0 y una $E_{máx}$ de al menos 90 frente al receptor M4 en el ensayo del Ejemplo A en el presente documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor muscarínico M4 que tiene una pCE_{50} en el intervalo de 6,5 a 9,0.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento tiene una $E_{máx}$ de al menos 95 frente al receptor M4.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es selectivo para el receptor M1 y/o M4 en

comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es selectivo para el receptor M1 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

5 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es selectivo para el receptor M4 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

10 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es selectivo para el receptor M1 en comparación con los receptores muscarínicos M2, M3 y M4.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es selectivo para el receptor M4 en comparación con los receptores muscarínicos M1, M2 y M3.

15 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es selectivo para el receptor M1 y M4 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento tiene una pCE_{50} inferior a 5 y una $E_{máx}$ inferior a 50 frente a los subtipos de receptores muscarínicos M2 y M3.

20 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento tiene una pCE_{50} inferior a 4,5 y/o una $E_{máx}$ inferior a 30 frente a los subtipos de receptores muscarínicos M2 y M3.

25 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento sirve para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el receptor muscarínico M1.

En virtud de su actividad agonista de los receptores muscarínicos M1 y/o M4, los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1 y/o M4, y también se pueden usar en el tratamiento de diversos tipos de dolor.

30 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento sirve para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o un trastorno psicótico.

35 En una realización, el trastorno cognitivo o el trastorno psicótico comprende, surge o se asocia a una afección seleccionada de deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia presenil, demencia senil, ataxia de Friederich, síndrome de Down, corea de Huntington, hipercinesia, manía, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, deterioro de las funciones cognitivas incluyendo atención, orientación, trastornos del aprendizaje, memoria (es decir, 40 trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y deterioro de la memoria asociado a la edad) y función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado de un ictus, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el SIDA u otros estados de demencia tales como demencia multiinfarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con el hipotiroidismo y demencia asociada a otros trastornos degenerativos tales como la atrofia cerebelosa y la esclerosis lateral amiotrófica; otras afecciones agudas o 45 subagudas que puedan provocar deterioro cognitivo tales como delirio o depresión (estados de pseudodemencia), traumatismo, traumatismo craneal, declive cognitivo relacionado con la edad, accidente cerebrovascular, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo relacionado con el autismo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento poselectroconvulsivo; trastornos cognitivos debidos al abuso 50 de drogas o a la abstinencia de drogas, incluyendo la nicotina, cannabis, anfetamina, cocaína, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastornos discínéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides, alucinogénicos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis por neoplasia maligna, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o narcolepsia, psicosis debida al abuso de drogas o a la abstinencia de drogas, 55 trastornos bipolares, epilepsia y trastorno esquizoafectivo.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento sirve para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

60 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento sirve para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

También se describe en el presente documento 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 necesite dicho tratamiento), método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el

65

presente documento.

En una realización, el trastorno cognitivo comprende, surge a partir de o se asocia a una afección como se define en la Realización 2.19.

En una realización, el trastorno cognitivo surge a partir de o se asocia a la enfermedad de Alzheimer.

En una realización, el trastorno cognitivo es la esquizofrenia.

También se describe en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento para el tratamiento o la reducción 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 por artrosis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico o dolor oncológico.

También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o reducción 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 por artrosis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor intenso o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor posquirúrgico o dolor oncológico, método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

También se describe en el presente documento un compuesto descrito en el presente documento para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de la sequedad ocular y bucal, incluyendo el síndrome de Sjögren.

También se describe en el presente documento un método de tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de la sequedad ocular y bucal, incluyendo el síndrome de Sjögren, método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto descrito en el presente documento para el tratamiento de la adicción.

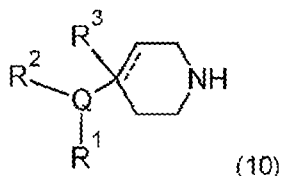
También se describe en el presente documento el uso de un compuesto descrito en el presente documento para el tratamiento de trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson, TDAH, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette y otros síndromes asociados a la disfunción dopaminérgica como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

Métodos para la preparación de Compuestos de Fórmula (1)

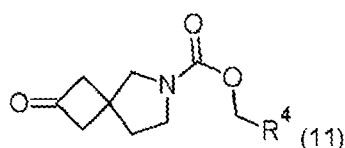
Los compuestos de fórmula (1) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por el experto en la técnica y como se describe en el presente documento.

También se describe en el presente documento un proceso para la preparación de un compuesto descrito en el presente documento, proceso que comprende:

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



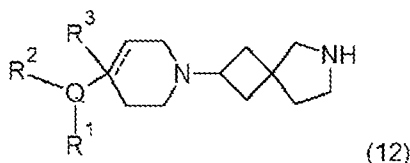
con un compuesto de fórmula (11):



en condiciones de aminación reductora; en donde R¹, R², R³, R⁴ y Q son como se han definido anteriormente en

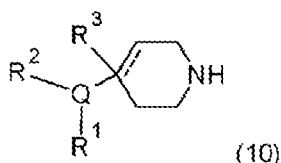
el presente documento; o

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

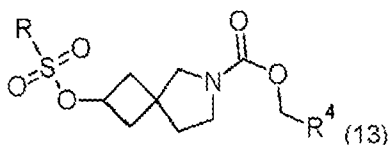


con un compuesto de fórmula $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^4$, en presencia de una base; o

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



con un compuesto de fórmula (13):



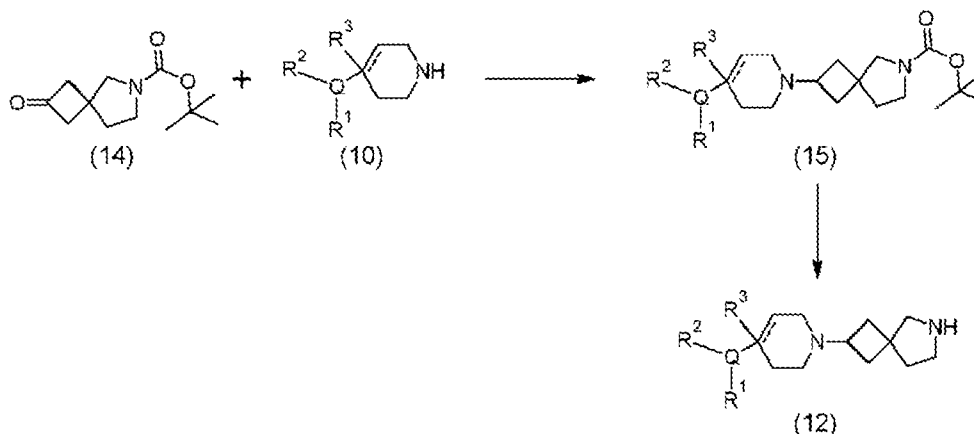
en condiciones de sustitución nucleófila; en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Q son como se han definido anteriormente en el presente documento; y opcionalmente:

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

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

En la variante de proceso (C), el heterociclo de piperidina (10) se hace reaccionar con el éster sulfónico (13, R = metilo, trifluorometilo o 4-metilfenilo) en una reacción de sustitución nucleófila que se realiza típicamente con un calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C) ya sea puro, sin disolvente, o en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilacetamida.

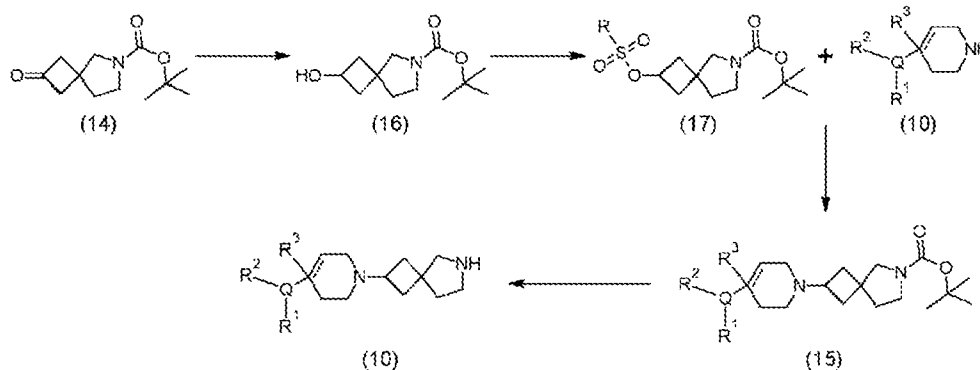
Los compuestos intermedios de fórmula (12) se pueden preparar mediante la serie de reacciones que se muestran en el Esquema 1 a continuación.



En el Esquema de reacción 1, el heterociclo de piperidina (10) se hace reaccionar con la espirocetona protegida con Boc (14) en condiciones de aminación reductora. La reacción de aminación reductora se realiza típicamente con un

calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C) en presencia de cianoborohidruro de sodio junto con cloruro de cinc o triacetoxiborohidruro de sodio junto con isopropóxido de titanio en un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético para dar un compuesto de piperidina intermedio (15) que a continuación se desprotege mediante la eliminación del grupo Boc mediante tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano) para dar el compuesto (12).

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



Esquema 2

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

Una vez formado, un compuesto de fórmula (1), o un derivado protegido del mismo, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (1) mediante métodos bien conocidos por el experto en la técnica. Se exponen ejemplos de procedimientos sintéticos para convertir un grupo funcional en otro grupo funcional en textos convencionales tales como *Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses* (véanse las referencias anteriores) o *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2). Los ejemplos de estas transformaciones incluyen la formación de enlaces amida, la formación de urea, la formación de carbamatos, las reacciones de alquilación, la reacción de N-arilación y las reacciones de acoplamiento de enlaces C-C.

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

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

Formulaciones farmacéuticas

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

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto descrito 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, portadores (por

- ejemplo, un portador 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 codisolventes), agentes de granulación, aglutinantes, adyuvantes de flujo, agentes de recubrimiento, agentes de control de la liberación (por ejemplo, polímeros o ceras que retardan o retrasan 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 saboríferos, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes enmascaradores del sabor, estabilizantes o cualesquier otros excipientes usados convencionalmente en composiciones farmacéuticas.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a 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 excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación.
- Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula (1) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, EE. UU.
- Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse 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 no recubiertos), 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 en comprimidos pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o portador inerte, tal como un azúcar o un alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado del 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), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener dichos ingredientes convencionales como agentes aglutinantes y granulantes 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 el presente documento en detalle.
- Los comprimidos pueden diseñarse para liberar el fármaco tras entrar en contacto con los fluidos estomacales (comprimidos de liberación inmediata) o para liberarse de forma controlada (comprimidos de liberación controlada) durante un período prolongado o en una región específica del tubo gastrointestinal.
- Las composiciones farmacéuticas comprenden típicamente de aproximadamente el 1 % (p/p) a aproximadamente el 95 %, preferentemente el % (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 farmacéutico o combinación de excipientes. 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 forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas 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 de formación de volumen (dependiendo de la dosis del 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. Además, los comprimidos de liberación lenta contienen normalmente el 0-99 % (p/p) de polímeros de control de la liberación (por ejemplo, retardantes) (dependiendo de la dosis). Los recubrimientos pelliculares del comprimido o la cápsula contienen típicamente el 0-10 % (p/p) de polímeros, el 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o el 0-2 % (p/p) de plastificantes.
- Las fórmulas parenterales contienen normalmente el 0-20 % (p/p) de tampones, el 0-50 % (p/p) de codisolventes y/o el 0-99 % (p/p) de agua para inyección (API) (dependiendo de la dosis y 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 de tratamiento en un único acondicionamiento, por lo general un blíster.

Los compuestos descritos en el presente documento generalmente se presentarán en una forma farmacéutica unitaria y, como tales, contendrán típicamente 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, subintervalos particulares del 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).

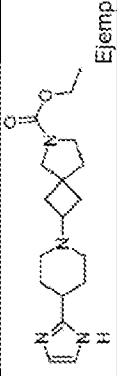
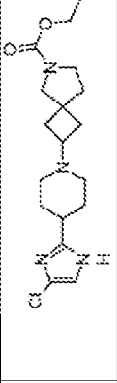
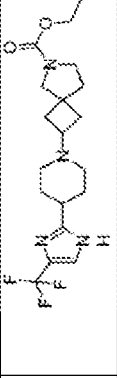
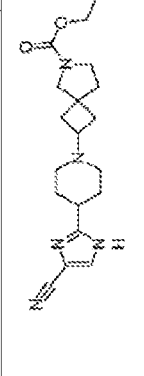
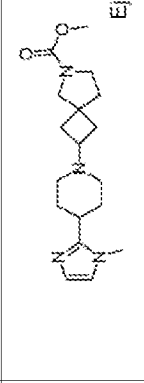
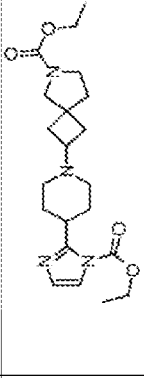
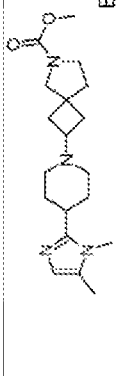
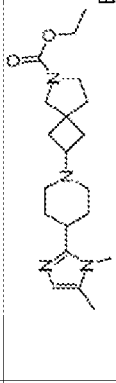
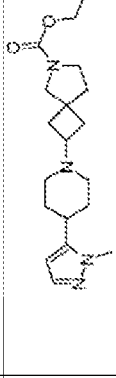
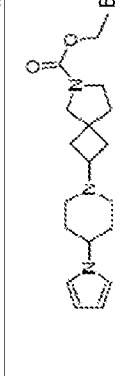
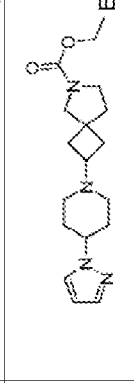
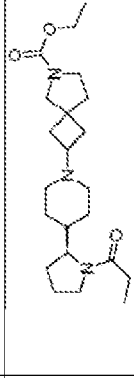
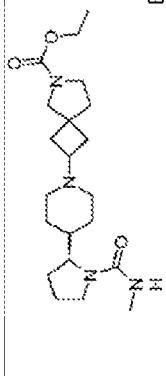
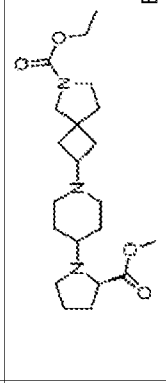
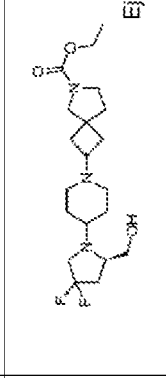
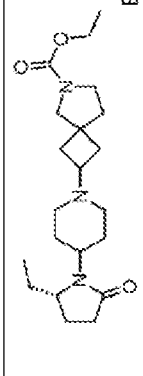
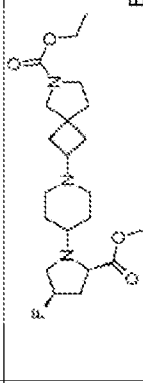
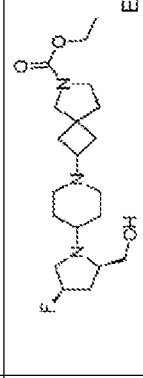
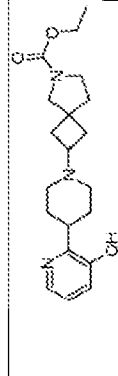
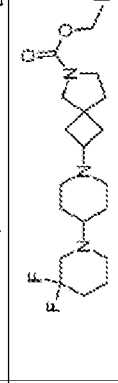
Para las composiciones orales, una forma farmacéutica unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, de 100 miligramos a 1 gramo, de compuesto activo.

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 los procedimientos convencionales.

Ejemplos

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

Se han preparado los compuestos de los Ejemplos y Ejemplos de referencia que se muestran en la Tabla 1 a continuación. Sus propiedades de RMN y LCMS y los métodos usados para prepararlos se exponen en la Tabla 3.

<p>Ejemplo 1-1 (#)</p> 	<p>Ejemplo 1-2 (#)</p> 	<p>Ejemplo 1-3 (#)</p> 
<p>Ejemplo 1-4 (#)</p> 	<p>Ejemplo 1-6 (#)</p> 	<p>Ejemplo 1-8 (#)</p> 
<p>Ejemplo 1-9 (#)</p> 	<p>Ejemplo 1-10 (#)</p> 	<p>Ejemplo 1-21</p> 
<p>Ejemplo 1-32 (#)</p> 	<p>Ejemplo 1-33 (#)</p> 	<p>Ejemplo 2-7 (#)</p> 
<p>Ejemplo 2-17 (#)</p> 	<p>Ejemplo 2-84 (#)</p> 	<p>Ejemplo 2-107 (#)</p> 
<p>Ejemplo 2-116 (#)</p> 	<p>Ejemplo 2-134 (#)</p> 	<p>Ejemplo 2-136 (#)</p> 
<p>Ejemplo 3-4 (#)</p> 	<p>Ejemplo 4-13 (#)</p> 	
<p>(#) Ejemplo de referencia</p>		

Procedimientos generales

Cuando no se incluyan rutas de preparación, el intermedio relevante está disponible comercialmente. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente (ta) se refiere a aproximadamente 20-27 °C.

- 5 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:). Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, a = ancho, d = doblete, t = triplete, c = cuádruplete, quint = quintuplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, cd = cuádruplete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, ddt = doblete de dobletes de tripletes, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento se enumeran como valores J, medidos en Hz. Los resultados de la RMN y la espectroscopia de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos de fondo.

- 15 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 monitorizar reacciones se refiere a la ejecución de TLC usando la fase móvil especificada y gel de sílice F254 (Merck) como fase estacionaria. Las reacciones mediadas por microondas se realizaron en reactores de microondas Biotage Initiator o CEM Discover.

- Los experimentos de LCMS se realizaron típicamente usando condiciones de electronebulización como se especifica para cada compuesto en las siguientes condiciones:

20 Métodos de LCMS A y B

- Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector PDA Waters 2996, Micromass ZQ; Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micrómetros, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2,0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente D en C (%): Método A: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 o Método B: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; Disolventes: disolvente C = 2,5 l de H₂O + 2,5 ml de solución de amoníaco; disolvente D = 2,5 l de MeCN + 135 ml de H₂O + 2,5 ml de solución de amoníaco; Volumen de inyección 3 µl; detección UV de 230 a 400 nm; temperatura de la columna 45 °C; Caudal 1,5 ml/min.

30 Método de LCMS C

- Instrumentos: LC de Agilent 1260 Infinity con detector de matriz de diodos, MS de cuádrupolo simple Agilent 6120B con fuente API-ES; Columna: Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2,0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): Método: 0,00/5, 2,00/95, 2,50/95, 2,60/5, 3,00/5; Disolventes: disolvente A = 2,5 l de H₂O + 2,5 ml de (NH₃ al 28 % en H₂O); disolvente B = 2,5 l de MeCN + 129 ml de H₂O + 2,7 ml de (NH₃ al 28 % en H₂O); Volumen de inyección 0,5 µl; detección UV de 190 a 400 nm; temperatura de la columna 40 °C; Caudal 1,5 ml/min.

Métodos de LCMS D y E

- 40 Instrumentos: HP 1100 con G1315A DAD, Micromass ZQ; Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micrómetros, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2,0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente D en C (%): Método D: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 o Método E: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; Disolventes: disolvente C = 2,5 l de H₂O + 2,5 ml de amoníaco al 28 % en solución de H₂O; disolvente D = 2,5 l de MeCN + 135 ml de H₂O + 2,5 ml de amoníaco al 28 % en solución de H₂O; Volumen de inyección 1 µl; detección UV de 230 a 400 nm; Detección de masas de 130 a 800 UMA (electronebulización +va y -va); temperatura de la columna 45 °C; Caudal 1,5 ml/min.

Método de LCMS F:

- 50 Instrumentos: Waters Acquity H Class, Matriz de fotodiodos, Detector SQ; Columna: BEH C18, 1,7 micrómetros, 2,1 x 50 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): 0,00/5, 0,40/5, 0,8/35, 1,20/55, 2,50/100, 3,30/100 4,00/5; Disolventes: disolvente A = acetato de amonio 5 mM y ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; disolvente B = ácido fórmico al 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 2 µl; Detección UV de 200 a 400 nm; Detección de masas de 100 a 1200 UMA (electronebulización +va); columna a temperatura ambiente; Caudal 0,5 ml/min.

55 Método de LCMS G:

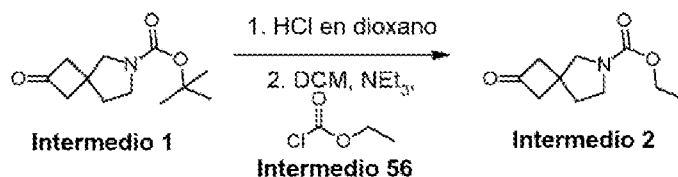
- Instrumentos: Waters 2695, Matriz de fotodiodos, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 5 micrómetros, 150 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/disolvente B en A (%): 0,00/10, 5,00/90, 7,00/100, 11,00/100, 11,01/10 12,00/10; Disolventes: disolvente A = amoníaco al 0,1 % en H₂O; disolvente B = amoníaco al 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µl; Detección UV de 200 a 400 nm; Detección de masas de 60 a 1000 UMA (electronebulización +va); columna a temperatura ambiente; Caudal 1,0 ml/min.

- Los datos de LCMS de la sección experimental se proporcionan en el formato: Masa iónica, tiempo de retención, actividad UV.

Abreviaturas

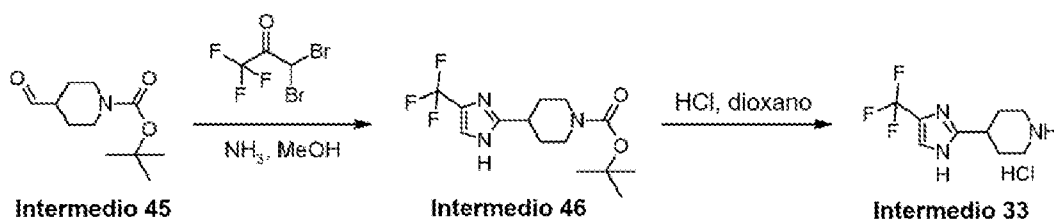
AcOH	= ácido acético
CDI	= 1,1'-Carbonildiimidazol
d	= día o días
DAST	= trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	= dicloroetano
DCM	= diclorometano
DIPEA	= diisopropiletilamina
DIAD	= azodicarboxilato de diisopropilo
DMF	= dimetilformamida
DMP	= peryodinano de Dess-Martin
DMSO	= dimetilsulfóxido
ES	= ionización por electronebulización
EtOAc	= acetato de etilo
h	= hora u horas
HATU	= hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
LC	= cromatografía líquida
LiAlH ₄ /LAH	= Hidruro de litio y aluminio
MeCN	= acetonitrilo
MeOH	= metanol
min	= minuto o minutos
MS	= espectrometría de masas
Et ₃ N	= trietilamina
RMN	= resonancia magnética nuclear
ta	= temperatura ambiente
sat.	= saturado
sol.	= solución
STAB	= triacetoxiborohidruro de sodio
THF	= tetrahidrofurano
TLC	= cromatografía de capa fina

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

Síntesis de intermedios:**Procedimiento para la preparación del Intermedio 2, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo**

Se añadió en porciones 6-boc-2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano (3,37 g, 15 mmol) a cloruro ácido (solución 4 M de dioxano, 50 ml, 210 mmol). Precaución: efervescencia. Después de 24 h, la reacción se concentró al vacío y el sólido residual se disolvió en una mezcla de Et₃N (4,18 ml, 30 mmol) y DCM (66 ml). Tras la finalización de la disolución, la solución se enfrió inmediatamente a 0 °C, a continuación se añadió gota a gota cloroformato de etilo (1,57 ml, 16,5 mmol). Después de 18 h, la mezcla se vertió en diclorometano (100 ml) y NaHCO₃ (ac.) (100 ml) y se extrajo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se recogieron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, a continuación, el residuo después de la evaporación se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 100 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 ml por min, gradiente de MeOH del 0 % al 4 % en DCM]) para dar el **Intermedio 2**, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (2,47 g, 83 %). Los datos del compuesto del título están en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 46, 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo y el Intermedio 33, 4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidina

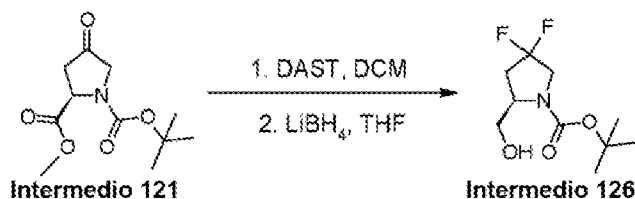


Se disolvió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,4 mmol) en MeOH (10 ml) y seguido de la adición de amoníaco metanólico 7 M enfriado a 0 °C durante 30 min seguido de la adición en porciones de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (5,07 g, 18,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre H₂O (80 ml) y EtOAc (50 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (alúmina básica activada en MeOH al 0,5 % en DCM) para dar el **Intermedio 46**, 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,80 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

Los datos del compuesto del título secundario están en la Tabla 2.

Se disolvió 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,13 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) seguido de la adición gota a gota de HCl en 1,4-dioxano (20 ml, sol. 3 M). La mezcla de reacción resultante se agitó a 30 °C durante 16 h, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por trituración con éter dietílico (3 x 5 ml) para dar el **Intermedio 33**, clorhidrato de 4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (650 mg, 95 %) en forma de un sólido de color blanco. Los datos del compuesto del título están en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 126, (2*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



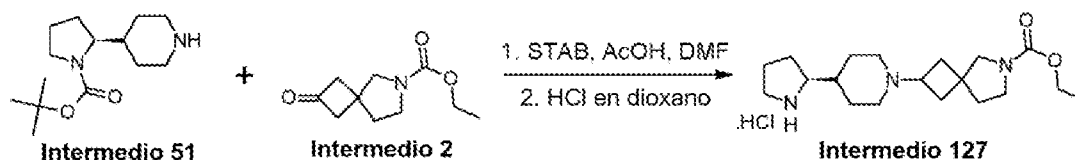
Se disolvió 2-metil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-*terc*-butilo (1,00 g, 4,111 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C y se añadió DAST (1,629 ml, 12,332 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado (2 x 100 ml), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (100 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. El disolvente se eliminó al vacío para dar un aceite de color naranja (0,957 g, 90 %).

A 2-metil 4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-*terc*-butilo (500 mg, 1,885 mmol) en THF (5 ml) se le añadió borohidruro de litio en forma de una solución 2,0 M en THF (1,90 ml, 3,80 mmol) a 0 °C y la reacción se calentó a TA y se agitó durante 1 h. Los disolventes se eliminaron al vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con NaHCO_{3(ac)} saturado (2 x 50 ml), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se eliminaron al vacío, produciendo el **Intermedio 126**, (2*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (452 mg, 92 %).

Procedimientos sintéticos generales para los Intermedios:

Ruta 6

Procedimiento típico para la preparación de pirrolidinas a través de aminación reductora y desprotección con Boc como se ilustra por la preparación del Intermedio 127, mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



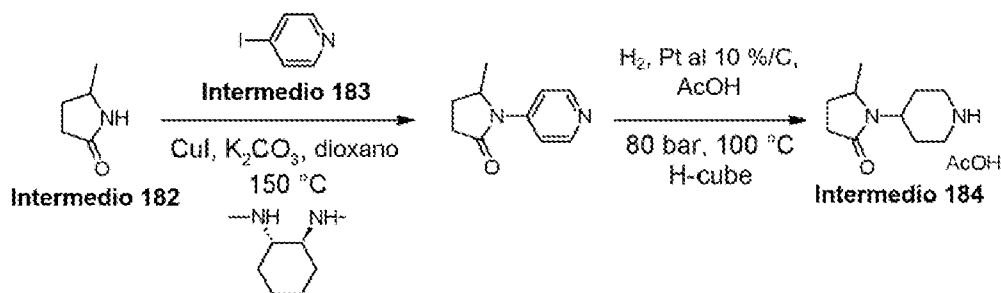
Se disolvieron 2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (1,24 g, 6,29 mmol) y 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,60 g, 6,29 mmol) en DMF (15 ml) a ta y se añadió ácido acético (0,54 ml, 9,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. A continuación, se añadió STAB (2,67 g, 12,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a ta. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 340 g, 40-63 μ m, 60 Å, 80 ml por min, gradiente de NH₃ 7 N del 0 % al 10 % en MeOH en DCM]) para dar una mezcla inseparable de isómeros de 2-{4-[(2*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (2,46 g, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo.

LCMS (Método D): *m/z* 436 (M+H)⁺ (ES⁺), en 2,36 min, UV inactivo.

Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,6 g, 1,4 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se trató gota a gota con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 15 ml, 60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h, los disolventes se eliminaron y el residuo se purificó por trituración con éter dietílico (3 x 10 ml) para dar una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Intermedio 127** en forma de un sólido (0,45 g, 97 %). Los datos del compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 10

Procedimiento general para la preparación de pirrolidinona u oxadiazolona que contiene piperidinas a través de acoplamiento catalizado por cobre a piridina seguido de hidrogenación como se ilustra por la preparación del Intermedio 184, sal acetato de 5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona



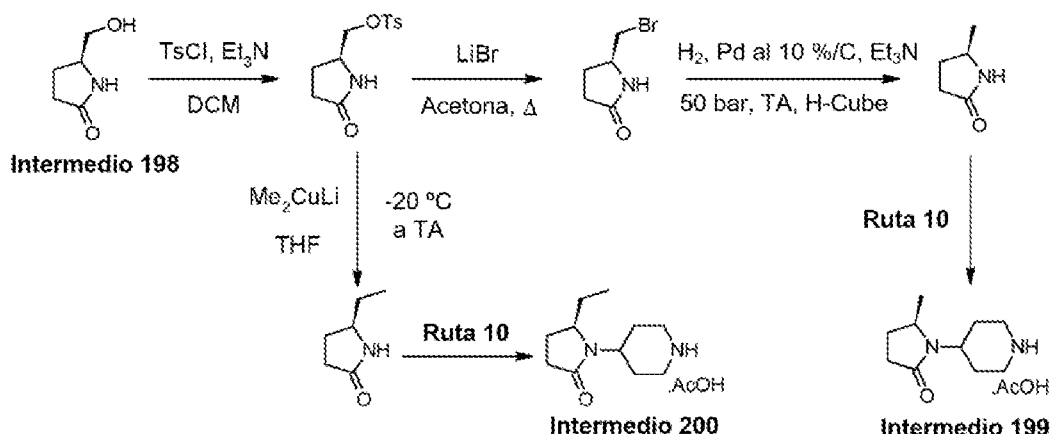
Una mezcla de 5-metilpirrolidin-2-ona (0,050 g, 0,50 mmol), 4-yodopiridina (0,103 g, 0,50 mmol), (trans)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,016 ml, 0,10 mmol), CuI (0,019 g, 0,10 mmol) y K₂CO₃ (0,209 g, 1,5 mmol) en dioxano (2 ml) se cerró herméticamente en un tubo de vidrio lavado abundantemente con nitrógeno y se calentó con agitación a 150 °C durante una noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró sobre sílice ultrarrápida (5 ml). El polvo resultante se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 25 g, 40-63 μ m, 60 Å], 30 ml por min, disolvente A del 0 al 5 % en DCM, donde el disolvente A es el 10 % de (NH₃ 7 M/MeOH) en MeOH) para dar 5-metil-1-(piridin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,088 g, 99 %) en forma de un aceite.

LCMS (Método C): *m/z* 177 (M+H)⁺ (ES⁺), en 0,69 min, UV activo

La 5-metil-1-(piridin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,080 g, 0,45 mmol) se disolvió en AcOH (8 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de Pt al 10 %/C a 80 bar de presión y a 100 °C a un caudal de 1 ml/min usando un H-Cube. A continuación, la solución se concentró y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (x 2) para proporcionar el **Intermedio 184** en bruto, sal acetato de 5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,166 g, >100 %) en forma de un aceite. Los datos del compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 11

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de acoplamiento catalizado con cobre a piridina seguido de hidrogenación como se ilustra por la preparación del Intermedio 199, sal acetato de (5*R*)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona y el Intermedio 200, sal acetato de (5*R*)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona



Intermedio 199, sal acetato de (5R)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona:

- 5 A una solución de (5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (2,0 g, 17 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,3 g, 28 mmol) en DCM (24 ml) se le añadió trietilamina (12 ml, 86 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con HCl acuoso 1 M (x 3) y salmuera (x 1), a continuación se pasó a través de un separador de fases y se concentró para dar un sólido de color pardo. El sólido se recrystalizó en DCM/isohexano para dar un sólido de color castaño que se eliminó por filtración, se lavó con una mezcla de DCM/isohexano y se secó al aire para dar 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilo (3,13 g, 67 %).

LCMS (Método C): m/z 270 (M+H)⁺ (ES⁺), en 0,97 min, UV activo. Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilo (0,50 g, 1,9 mmol) y bromuro de litio (0,484 g, 5,6 mmol) en acetona (5 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante una noche, a continuación se dejó enfriar. El disolvente se eliminó mediante concentración, el residuo se distribuyó entre DCM y H₂O y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3), a continuación las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para dar (5S)-5-(bromometil)pirrolidin-2-ona (0,284 g, 86 %) en forma de una goma.

- 20 **LCMS (Método C):** m/z 178/180 (M+H)⁺ (ES⁺), en 0,37 min, UV débilmente activo. Una solución de (5S)-5-(bromometil)pirrolidin-2-ona (0,284 g, 1,6 mmol) en trietilamina (0,267 ml, 1,9 mmol) y etanol (32 ml) se hidrogenó sobre un catalizador de Pd al 10 %/C a 50 bar de presión y a TA a un caudal de 1 ml/min usando un H-Cube. La solución se concentró para dar la (5R)-5-metilpirrolidin-2-ona en bruto (0,445 g, >100 %) en forma de un sólido pegajoso.

- 25 **LCMS (Método C):** m/z 100 (M+H)⁺ (ES⁺), en 0,34 min, UV débilmente activo

La (5R)-5-metilpirrolidin-2-ona en bruto (0,445 g, asumidos 1,5 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con la **Ruta 10** (acoplamiento con el **Intermedio 183**) para dar el **Intermedio 199** en bruto, sal acetato de (5R)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,125 g, 46 %) en forma de un aceite. Los datos del compuesto del título están en la Tabla 2.

30

Intermedio 200, sal acetato de (5R)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona:

- 35 Se añadió rápidamente metil litio (1,5 M en éter, 7,4 ml, 11 mmol) con agitación a una suspensión de yoduro de cobre (1,06 g, 5,6 mmol) en THF (6 ml), enfriado previamente en hielo-agua en una atmósfera de N₂. La solución de color pardo pálido se agitó en hielo-agua durante 45 min, a continuación se enfrió a -20 °C. Una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilo (0,50 g, 1,9 mmol) en THF (6 ml) se añadió en porciones durante 2 min y la solución resultante se agitó a -20 °C durante 45 min, a continuación en hielo-agua durante una noche, dejando que el baño de refrigeración expirara lentamente. La mezcla se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (15 ml) y se agitó durante varias horas. La mezcla bifásica se extrajo con éter (x 3), las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para dar la (5R)-5-etilpirrolidin-2-ona en bruto (0,124 g, 59 %) en forma de un aceite.

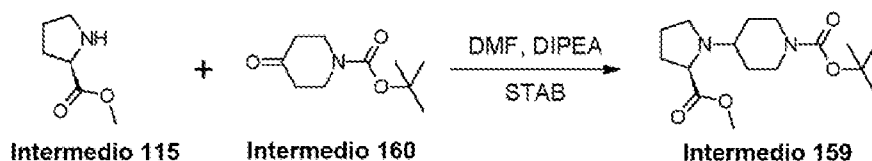
LCMS (Método C): m/z 114 (M+H)⁺ (ES⁺), en 0,50 min, UV débilmente activo

- 45 La (5R)-5-etilpirrolidin-2-ona en bruto (0,124 g, 1,10 mmol) se hizo reaccionar de acuerdo con la **Ruta 10** (acoplamiento con el **Intermedio 183**) para dar el **Intermedio 200** en bruto, sal acetato de (5R)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,156 g, 72 %) en forma de una goma. Los datos del compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 13

- 50 **Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de aminaciones reductoras, como se ilustra por la preparación del Intermedio 159, 4-[(2R)-2-(metoxycarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de terc-**

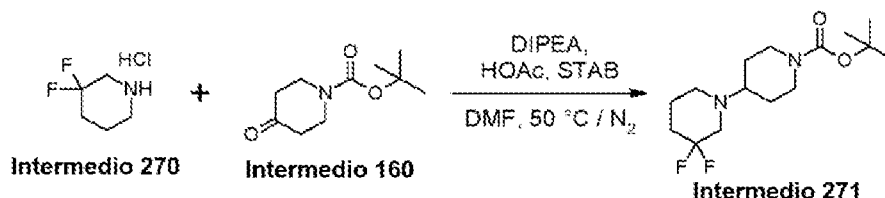
butilo



- 5 Se disolvieron clorhidrato de D-prolina metil éster (0,200 g, 1,208 mmol) y 1-Boc-4-piperidinona (0,24 g, 1,208 mmol) en DMF (2 ml) a ta y se añadió diisopropiletilamina (0,209 ml, 1,208 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. A continuación, se añadió STAB (0,512 g, 2,416 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a ta. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se repartió entre H₂O (15 ml) y EtOAc (25 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó al vacío para dar 4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo, **Intermedio 159**, en forma de un sólido de color blanco (393 mg, >99 %). Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2

Ruta 14

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de aminaciones reductoras, como se ilustra por la preparación del Intermedio 271, 3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de *tert*-butilo

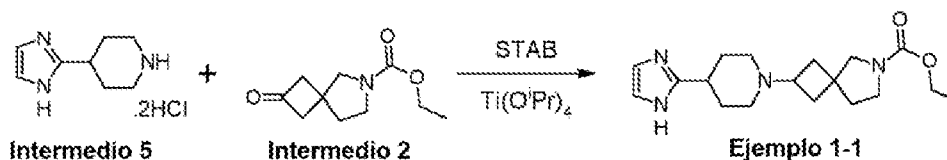


- 20 Se disolvieron 3,3-difluoropiperidina. HCl (0,30 g, 1,90 mmol) y 1-Boc-4-piperidinona (0,379 g, 1,90 mmol) en DMF (8 ml) a ta y se añadió diisopropiletilamina (0,246 g, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, a continuación se añadieron ácido acético glacial (0,114 g, 1,90 mmol) y STAB (1,01 g, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción enfriada y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se diluyó con NaHCO₃ sat. (ac.) (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho separador de fases Biotage para el secado y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 25 ml por min, gradiente de MeOH del 0 % al 10 %/DCM]) para dar 3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de *tert*-butilo, **Intermedio 271**, (0,347 g, 60 %) en forma de un aceite de color ámbar. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2

Procedimientos de síntesis generales para los Ejemplos:

Ruta a

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de la aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 1-1, 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

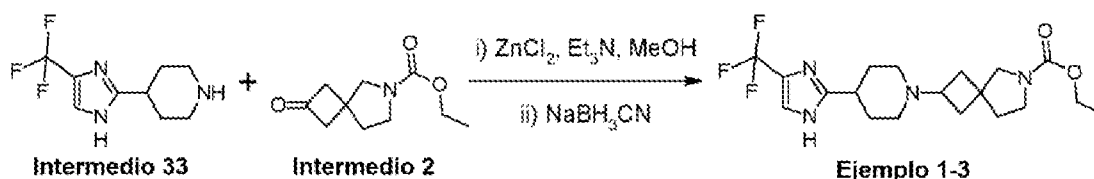


- 45 Se disolvieron diclorhidrato de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina (1,43 g, 7,1 mmol) y 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,60 g, 7,1 mmol) en DCM (60 ml) a ta y se añadió isopropóxido de titanio (2,31 ml, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, a continuación se añadieron STAB (3,01 g, 14,2 mmol) y ácido acético (350 µl, 4,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a ta. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de NaHCO₃ (ac. sat.) (10 ml), se diluyó con DCM y a continuación se filtró a través de una capa de celite. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre MgSO₄. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna

(fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 50 g, 40-63 μ m, 60 Å, 50 ml por min, gradiente de MeOH del 1 % al 10 % en DCM con Net_3 al 0,5 %]) para dar una mezcla inseparable de diastereómeros de 2-[4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (2,645 g, 98,3 %) en forma de un sólido de color blanco. Se usó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, usando una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, eluyendo con MeCN del 28 al 38 %/ H_2O a 18 ml/min y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 218 nm para dar el isómero 1 2-[4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,338 g, 14 %) en forma de un sólido incoloro y el isómero 2 2-[4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,369 g, 16 %) en forma de un sólido incoloro. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3.

Ruta b

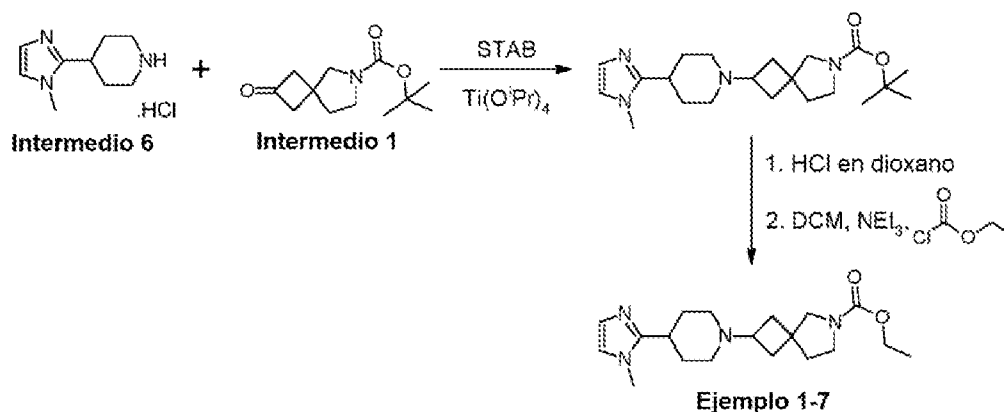
Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de aminación reductora con cianoborohidruro de sodio y cloruro de cinc como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 1-3, 2-[4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se disolvieron 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (100 mg, 0,46 mmol), 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (89 mg, 0,46 mmol), ZnCl_2 (2 mg, 0,01 mmol) y trietilamina (0,3 ml, 2,28 mmol) en MeOH (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió en porciones NaBH_3CN (114 mg, 1,83 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 7 h y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre H_2O (50 ml) y EtOAc (35 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. [fase inversa (X-BRIDGE, C-18, 250 x 19 mm, 5 μ m, 18 ml por min, gradiente del 28,0 % (durante 40,0 min), 100 % (durante 3,0 min) y a continuación del 28,0 % (durante 5,0 min), de NH_3 al 0,1 % en MeCN/agua] para dar 2-[4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 1-3**, (15 mg, 8,24 %) en forma de un sólido de color amarillo y 2-[4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 1-3**, (12 mg, 6,6 %) en forma de un sólido de color amarillo. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3

Ruta d

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio, desprotección con Boc y formación de carbamato de etilo como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 1-7, 2-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se disolvieron clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-2-il)piperidina (0,244 g, 1,21 mmol) y 6-Boc-2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano (0,273 g, 1,21 mmol) en DCM (10 ml) a ta y se añadió isopropóxido de titanio (0,4 ml, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, a continuación se añadieron STAB (0,513 g, 2,42 mmol) y ácido acético (27 μ l, 480 μ mol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno mientras se calentaba a ta. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de NaHCO_3 (ac. sat.) (10 ml), se diluyó con DCM y a continuación se filtró a través de una capa de celite. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre MgSO_4 . Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna

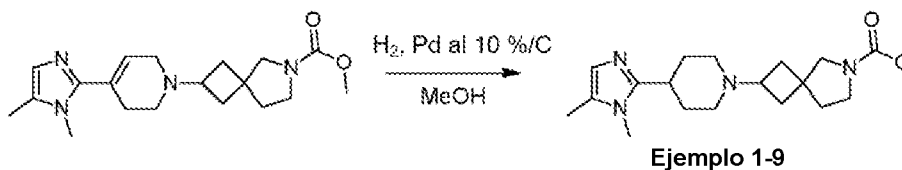
(fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 25 g, 40-63 μ m, 60 Å, 50 ml por min, gradiente de MeOH del 1 % al 10 % en DCM]) para dar una mezcla inseparable de isómeros de 2-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (0,330 g, 72 %) en forma de una goma de color amarillo.

5 **LCMS (Método A):** m/z 374 ($M+H$)⁺ (ES^+), en 1,68 min, UV inactivo.

Se disolvió 2-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (0,326 g, 0,87 mmol) en cloruro ácido 4 M en dioxano (1,2 ml, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. A continuación, los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió DCM (17 ml) y trietilamina (0,49 ml, 3,49 mmol). Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (125 μ l, 1,31 mmol) y la solución se agitó a ta durante 18 h. A continuación, la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ (ac.) (75 ml) y DCM (75 ml), se extrajo (2 x 75 ml), y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (20 ml) y a continuación se secaron sobre $MgSO_4$. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 25 g, 40-63 μ m, 60 Å, 50 ml por min, gradiente de MeOH del 1 % al 10 % en DCM]) para proporcionar 2-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo como una mezcla de diastereómeros (0,25 g, 83 %). Se usó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, usando una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, eluyendo con MeCN del 38 al 48 %/ H_2O a 18 ml/min y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 218 nm para dar 2-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 1-7**, (0,044 g, 15 %) en forma de un aceite incoloro y 2-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 1-7**, (0,031 g, 10 %) en forma de un aceite incoloro. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3

Ruta e

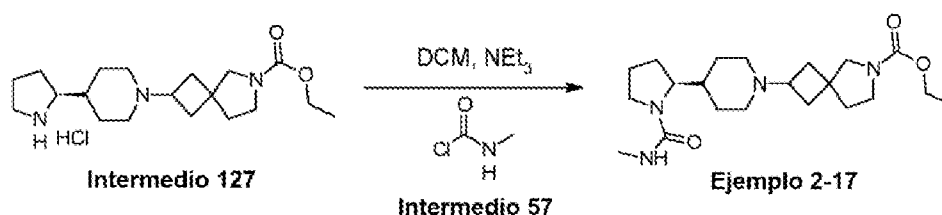
Procedimiento típico para la hidrogenación de compuestos que contienen 3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-ilo para dar compuestos que contienen piperidinilo como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 1-9, 2-[4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo,



Se disolvió 2-[4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo (102 mg, 0,29 mmol) [sintetizado a través de la ruta d y los intermedios **3** y **34**] en MeOH (10 ml) y se añadió Pd al 10 %/C (25 mg). La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 y a continuación se agitó a 25 °C durante 20 h en un globo de H_2 . La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH, los disolventes del filtrado se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 150 x 30 mm, 5 μ m, 40 ml por min, gradiente del 30 % (durante 12,00 min), 100 % (durante 14,00 min), a continuación del 30 % (durante 14,01 min), de amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua] para dar 2-[4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo, **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 1-9**, (5,6 mg, 5,8 %) en forma de una goma incolora y 2-[4-(1,5-dimetil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo, **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 1-9**, (11,6 mg, 11,7 %) en forma de una goma incolora. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3.

Ruta m

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de la formación de amida/carbamato/urea como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 2-17, 2-[4-[(2*S*)-1-(metilcarbamoyl)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

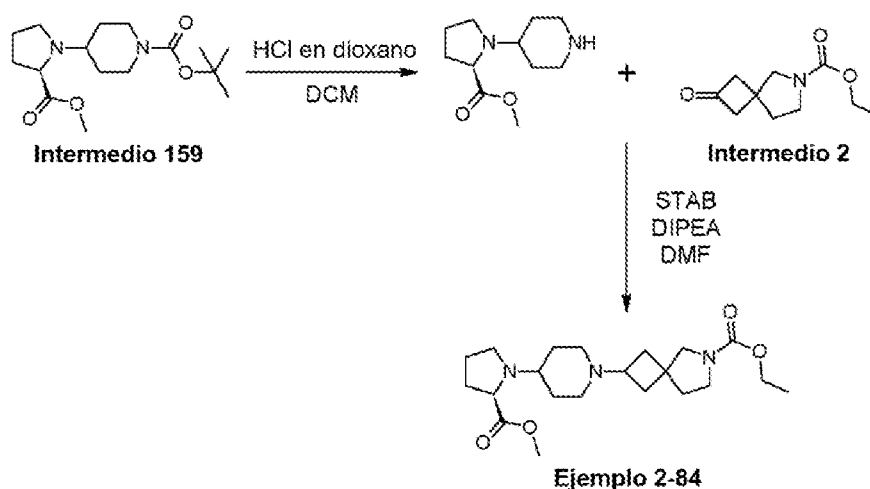


Una mezcla de diastereómeros de 2-[4-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (2,10 g, 5,65 mmol) se disolvió en DCM (20 ml) y trietilamina (1,54 ml, 11,1 mmol). Se añadió cloruro de metilaminoformilo (620 mg, 6,63 mmol) y la solución se agitó a ta durante 2 h. A continuación, la mezcla se vertió en

NaOH 1 M (ac.) (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 50 ml), y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y a continuación se pasaron a través de un separador de fases Biotage y se concentraron al vacío, para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo y como una mezcla de diastereómeros (1,79 g, 82 %). Se usó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, usando una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, eluyendo con MeCN del 25 al 35 %/amoniaco al 0,2 % en H₂O (v/v) a 18 ml/min y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 210 nm para dar el **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 2-17**, 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,78 g, 36 %) en forma de un aceite incoloro y el **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 2-17**, 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,67 g, 31 %) en forma de un aceite incoloro. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3

Ruta aj

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de desprotección y aminaciones reductoras, como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 2-84, 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

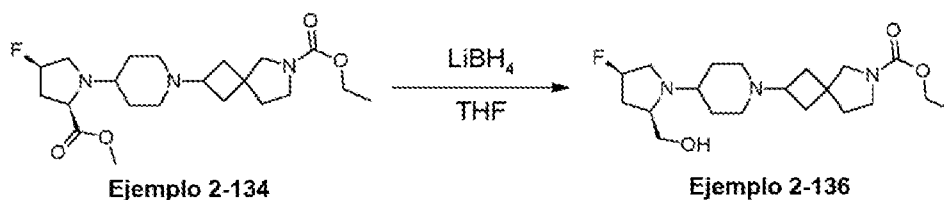


Se disolvió 4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,396 g, 1,26 mmol) en DCM (1 ml), seguido de la adición gota a gota de HCl en dioxano (3 ml, sol. 4,0 M). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h, los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se disolvieron 1-piperidin-4-il-D-prolinato de metilo.HCl (0,358 g, 1,26 mmol) y 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,266 g, 1,26 mmol) en DMF (4 ml) a ta y se añadió DIPEA (0,435 ml, 2,510 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. A continuación, se añadió STAB (0,533 g, 2,518 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a ta. Los disolventes se eliminaron al vacío, y se usó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, usando una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, eluyendo con MeCN del 25 al 45 %/amoniaco al 0,2 % en H₂O (v/v) a 18 ml/min y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 210 nm para dar el **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 2-84**, 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (18,4 mg, 4 %) en forma de un aceite incoloro y el **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 2-84**, 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (13,9 mg, 3 %) en forma de un aceite incoloro. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3

Ruta ar

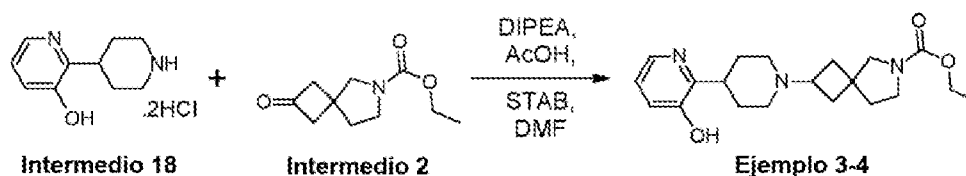
Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de reducción de éster, como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 2-136, 2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Una mezcla de diastereómeros de 2-[4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(metoxycarbonil) pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,140 g, 0,341 mmol) se disolvió en THF anhidro (10 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución 2,0 M de borohidruro de litio en THF (1,02 ml, 1,023 mmol) y, a continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. (ac.) (15 ml) y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml), las capas orgánicas se combinaron y se secaron (MgSO₄). Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 10 g, 40-63 µm, 60 Å, 12 ml por min, gradiente de MeOH del 0 % al 10 %/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluyendo con MeCN del 20 al 50 %/disolvente B durante 14,4 min a 30 ml/min [donde el disolvente B es el 0,2 % de (NH₃ al 28 %/H₂O) en H₂O] y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 210 nm) para dar 2-[4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 2-136**, (2,99 mg, 0,23 %) en forma de un sólido de color blanco y 2-[4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 2-136**, (3,10 mg, 0,24 %) en forma de un sólido de color blanco. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3.

Ruta as

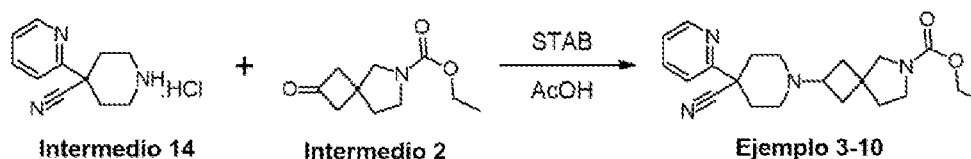
Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio en DMF como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 3-4, 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se mezclaron diclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)piridin-3-ol (0,20 g, 0,8 mmol) y 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,157 g, 0,8 mmol) en DMF (8 ml) a ta. Se añadieron DIPEA (0,28 ml, 1,6 mmol) y AcOH (0,07 ml, 1,2 mmol), seguido de STAB (0,34 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche, a continuación se inactivó con la adición de una pequeña cantidad de MeOH, y se concentró al vacío para eliminar todos los disolventes. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH y DCM y se concentró sobre sílice ultrarrápida (~10 ml) al vacío. El polvo resultante se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 30 ml por min, gradiente del disolvente A del 0 % al 15 % en DCM sobre 15 volúmenes de columna, donde el disolvente A es el 10 % de (NH₃ 7 M/MeOH) en MeOH]) para dar una mezcla en bruto de diastereómeros (0,258 g). Esta mezcla se disolvió en MeOH, se añadió una pequeña cantidad de NH₃ al 28 %/H₂O (~0,1 ml), y la solución se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando una columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluyendo con MeCN del 15 al 25 %/disolvente B durante 14,4 min a 30 ml/min [donde el disolvente B es el 0,2 % de (NH₃ al 28 %/H₂O) en H₂O] y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 230 nm para dar 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 3-4**, (0,034 g, 12 %) y 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 3-4**, (0,052 g, 18 %). Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3.

Ruta at

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de la aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 3-10, 2-[4-ciano(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

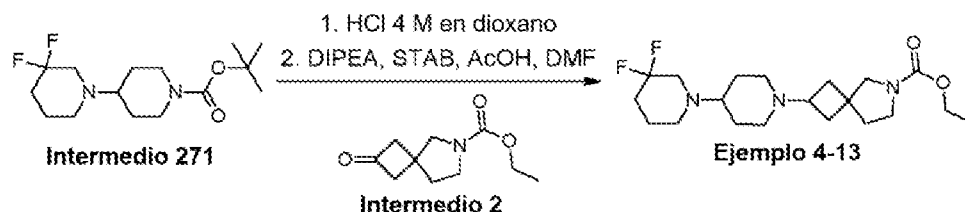


Se disolvieron clorhidrato de 4-(piridin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo (0,187 g, 1,0 mmol) y 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,197 g, 1,0 mmol) en DCM (10 ml) en una atmósfera de N₂ a ta y se añadió NEt₃ (0,15 ml, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se añadió ácido acético (0,13 ml, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió STAB (0,636 g, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de NaHCO₃ (ac. sat.) (30 ml), se extrajo con DCM (4 x 25 ml) y las capas de DCM combinadas se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los disolventes se

eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 25 g, 40-63 μ m, 60 Å, 40 ml por min, gradiente de MeOH del 0 % al 10 % en DCM] para dar una mezcla inseparable de diastereómeros de 2-[4-ciano-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo. Se usó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, usando una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, eluyendo con MeOH del 25 al 65 %/H₂O a 18 ml/min y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 210 nm para dar 2-[4-ciano-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 3-10**, (0,012 g, 3 %) en forma de un sólido incoloro y 2-[4-ciano-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 3-10**, (0,014 g, 4 %) en forma de un sólido incoloro. Los datos para ambos Isómeros están en la Tabla 3.

Ruta aw

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de desprotección y aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio, como se ilustra por la preparación del Ejemplo de referencia 4-13, 2-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se disolvió 3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de *tert*-butilo (0,347 g, 1,14 mmol) en HCl 4,0 M en dioxano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. La mezcla de reacción en bruto y se disolvió 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,212 g, 1,14 mmol) en DMF (6 ml) a ta y se añadió DIPEA (0,295 g, 2,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadieron ácido acético glacial (0,068 g, 1,14 mmol) y STAB (0,604 g, 2,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (2 ml) a la mezcla de reacción enfriada y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre DCM (15 ml) y NaHCO₃ sat. (ac.) (15 ml), y la capa acuosa se lavó con DCM (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron pasando a través de un cartucho de separador de fases Biotage. Los disolventes se eliminaron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil de 10 g, 40-63 μ m, 60 Å, 12 ml por min, gradiente de MeOH del 1 % al 10 %/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa de fase inversa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 μ m C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluyendo con MeCN del 30 al 60 %/disolvente B durante 14,4 min a 30 ml/min [donde el disolvente B es el 0,2 % de (NH₃ al 28 %/H₂O) en H₂O] y recogiendo las fracciones mediante monitorización a 210 nm) para dar 2-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo de referencia 4-13**, (0,011 g, 2,6 %) en forma de un aceite incoloro y 2-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo de referencia 4-13**, (0,005 g, 1,3 %) en forma de un aceite incoloro. Los datos para el Isómero 2 están en la Tabla 3.

Tabla 2

Datos de caracterización y fuentes comerciales de materias primas e intermedios			
Tabla 2			
Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
1		6-Boc-2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano	Disponible comercialmente, CAS: 203661-71-6
2		2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	¹ H RMN: (400 MHz, CDCl ₃) δ : 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,94 - 3,17 (m, 4H), 3,49 - 3,59 (m, 4H), 4,15 (c, J = 7,0 Hz, 2H)
3		2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	¹ H RMN: (400 MHz, CD ₃ OD) δ : 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,05 - 3,17 (m, 2 H), 3,47 (td, J = 6,8, 2,5 Hz, 2 H), 3,54 (d, J = 2,5 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H)

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales de materias primas e intermedios			
Tabla 2			
Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
5		diclorhidrato de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 90747-46-9
6		clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-2-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1198420-89-1
9		4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 640270-01-5
11		4-(1H-pirrol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 169751-01-3
12		4-(1H-pirazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 762240-09-5
14		clorhidrato de 4-(piridin-2-il)piperidin-4-carbonitrilo	Disponible comercialmente, CAS: 767263-33-2
15		clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-2-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1198420-89-1
18		clorhidrato de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 690261-88-2
22		dibromhidrato de 4-(5-cloro-1H-imidazol-2-il)piperidina	LCMS (Método C): m/z 186/188 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 0,92 min, UV activo
33		clorhidrato de 4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidina	LCMS (Método F): m/z 220 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 2,16 min, UV activo
34		clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	LCMS (Método G): m/z 178 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3,90 min, UV activo
45		4-formilpiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Disponible comercialmente, CAS: 137076-22-3
46		4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	LCMS (Método F): m/z 320 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 2,16 min, UV activo
51		2-(piperidin-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)- <i>terc</i> -butilo	Disponible comercialmente, CAS: 1449131-15-0
54		cloruro de propionilo	Disponible comercialmente, CAS: 79-03-8
57		cloruro de metilaminoformilo	Disponible comercialmente, CAS: 6452-47-7
115		clorhidrato de D-prolina metil éster	Disponible comercialmente, CAS: 65365-28-8
121		2-metil 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1- <i>terc</i> -butilo	Disponible comercialmente, CAS: 256487-77-1
126	Intermedio 121	(2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	LCMS (Método C): m/z 238 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 1,63 min, UV inactivo
127	Ruta 6 e intermedios 2 y 51	2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl	LCMS (Método G): m/z 336 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 6,23 min, UV inactivo
159	Ruta 13 e intermedios 115 y 160	4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	LCMS (Método D): m/z 313 (M+H- ^t Bu) ⁺ (ES ⁺), en 1,85 min, UV inactivo
160		4-oxopiperidin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Disponible comercialmente, CAS: 79099-07-3
182		5-metilpirrolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 108-27-0
183		4-yodopiridina	Disponible comercialmente, CAS: 15854-87-2

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales de materias primas e intermedios			
Tabla 2			
Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
184	Ruta 10 e intermedios 182 y 183	acetato de 5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (Método C): m/z 183 (M+H) ⁺ (ES+), en 0,53 min, UV activo
198		(5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 17342-08-4
199	Ruta 11 e intermedio 198	acetato de (5R)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (Método C): m/z 183 (M+H) ⁺ (ES+), en 0,53 min, UV activo
200	Ruta 11 e intermedio 198	acetato de (5R)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (Método C): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES+), en 0,69 min, UV activo
201		(5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 66673-40-3
203	Ruta 11 e intermedio 201	acetato de (5S)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (Método C): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES+), en 0,69 min, UV activo
270		3,3-difluoro-4-piperidina.HCl	Disponible comercialmente. CAS: 496807-97-7
271	Ruta 14 e intermedios 160 y 270	3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	LCMS (Método D): m/z 305 (M+H) ⁺ (ES+) en 1,54 min, UV inactivo
279		3-azabicyclo[3.1.0]hexano. HCl	Disponible comercialmente. CAS: 73799-64-1
280	Ruta 14 e intermedios 160 y 279	4-(3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il)piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	LCMS (Método D): m/z 267 (M+H) ⁺ (ES+) en 2,24 min, UV inactivo
309		2-metil (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1- <i>tert</i> -butilo	Disponible comercialmente. CAS 647857-43-0
311	Ruta 14 e intermedios 160 y 309	4-[(2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo	LCMS (Método D): m/z 331 (M+H) ⁺ (ES+) en 1,96 min, UV inactivo

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Intermedio	Método sintético	¹ H RMN	Método de LCMS	Datos de LCMS
1-1 (#)	Isómero 2: 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 5	a	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,14 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,60 - 1,86 (m, 11H), 1,95 - 2,02 (m, 2H), 2,60 - 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 2H), 3,10 - 3,28 (m, 4H), 3,98 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 6,78 - 6,83 (m, 2H), no se observó NH	B	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES+), en 2,69 min, UV inactivo

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Intermedio	Método sintético	¹ H RMN	Método de LCMS	Datos de LCMS
1-2 (#)	Isómero 2: 2-[4-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 22	as	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,81 - 2,23 (m, 12H), 2,77 - 2,97 (m, 2H), 2,97 - 3,15 (m, 2H), 3,28 - 3,35 (m, 2H), 3,35 - 3,46 (m, 2H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), no se observó NH	C	m/z 367/369 (M+H) ⁺ (ES+), en 1,57 min, UV activo
1-3 (#)	Isómero 2: 2-[4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 33	b	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,60 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,93 (m, 8H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 2,61 - 2,73 (m, 2H), 2,78 - 2,87 (m, 2H), 3,14 - 3,20 (m, 2H), 3,26 - 3,33 (m, 2H), 4,01 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), no se observó NH.	G	m/z 401 (M+H) ⁺ (ES+), en 5,42 min, UV activo
1-4 (#)	Isómero 2: 2-[4-(4-ciano-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	Ejemplo 1-3	c	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,58 - 1,71 (m, 2H), 1,73 - 1,92 (m, 8H), 1,95 - 2,05 (m, 2H), 2,62 - 2,73 (m, 2H), 2,76 - 2,87 (m, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 2H), 3,25 - 3,32 (m, 2H), 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 12,66 (a, 1H).	G	m/z 358 (M+H) ⁺ (ES+), en 4,71 min, UV activo
1-6 (#)	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	3 y 15	at	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,81 - 2,10 (m, 11H), 2,17 - 2,53 (m, 1H), 2,57 - 2,79 (m, 2H), 2,87 - 3,05 (m, 2H), 3,19 - 3,47 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,93 (s, 1H).	B	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES+), en 2,78 min, UV inactivo
1-7 (#)	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1 y 6	d	(300 MHz, CDCl ₃) δ: 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,76 - 2,09 (m, 12H), 2,54 - 2,78 (m, 2H), 2,92 - 2,96 (m, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,37 (dt, J = 13,6, 6,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,90 (s, 1H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES+), en 3,07 min, UV inactivo

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Intermedio	Método sintético	¹ H RMN	Método de LCMS	Datos de LCMS
1-8 (#)	Isómero 2: 2-[4-[1-(etoxicarbonil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1 y 5	d	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,74 - 2,15 (m, 12H), 2,70 - 2,76 (m, 1H), 2,93 - 2,99 (m, 2H), 3,19 - 3,49 (m, 5H), 4,11 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,42 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,35 (s, 1H)	B	m/z 405 (M+H) ⁺ (ES+), en 3,94 min, UV débilmente activo
1-9 (#)	Isómero 2: 2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	3 y 34	b y e	400 MHz, DMSO-d ₆ δ: 1,60 - 1,85 (m, 10H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 2,11 (d, J = 1 Hz, 3H), 2,60 - 2,71 (m, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 3,32 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 6,49 (s, 1H)	G	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES+), en 4,83 min, UV activo
1-10 (#)	Isómero 2: 2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 34	b y e	(400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,22 - 1,36 (m, 3H), 1,82 - 2,10 (m, 10H), 2,12 - 2,27 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,76 - 2,97 (m, 2H), 2,99 - 3,12 (m, 2H), 3,25 - 3,47 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 4,12 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H)	G	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES+), en 5,55 min, UV activo
1-21	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 9	a	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,18 - 1,30 (m, 3H), 1,67 - 2,30 (m, 12H), 2,57 - 2,63 (m, 1H), 2,70 - 2,84 (m, 1H), 3,00 - 3,15 (m, 2H), 3,22 - 3,61 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,11 (c, J = 6,4 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 7,37 (s, 1H)	B	m/z 347 (M+H) ⁺ (ES+), en 3,18 min, UV inactivo
1-32 (#)	Isómero 2: 2-[4-(1H-pirrol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 11	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,91 - 2,06 (m, 10H), 2,13 - 2,18 (m, 2H), 2,81 - 2,87 (m, 1H), 3,00 - 3,04 (m, 2H), 3,30 - 3,43 (m, 4H), 3,95 - 4,00 (m, 1H), 4,12 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,77 (t, J = 2,0 Hz, 2H)	B	m/z 332 (M+H) ⁺ (ES+), en 3,90 min, UV inactivo

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Intermedio	Método sintético	¹ H RMN	Método de LCMS	Datos de LCMS
1-33 (#)	Isómero 2: 2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1 y 12	a	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,78 - 2,13 (m, 12H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 2H), 3,19 - 3,40 (m, 4H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 6,20 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H)	B	m/z 333 (M+H) ⁺ (ES+), en 3,14 min, UV inactivo
2-7 (#)	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-propanoilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	54 y 127	m	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,92 - 1,00 (m, 3 H), 1,12 - 1,28 (m, 6 H), 1,32 - 1,63 (m, 4 H), 1,64 - 1,90 (m, 10 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,19 - 2,29 (m, 2 H), 2,73 - 2,88 (m, 2 H), 3,14 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 3,74 - 3,93 (m, 1 H), 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 2 H)	F	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES+), en 1,69 min, UV activo
2-17 (#)	Isómero 1: 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	57 y 127	m	(400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,43 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,95 (m, 12 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,65 - 2,78 (m, 4 H), 2,93 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,33 - 3,38 (m, 3 H), 3,82 - 3,89 (m, 1 H), 4,10 (c, J = 7,0 Hz, 2 H), no se observó NH	E	m/z 393 (M+H) ⁺ (ES+), en 2,99 min, UV inactivo
2-84 (#)	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 159	aj	(400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,42 - 1,59 (m, 2 H), 1,72 - 1,97 (m, 11 H), 2,02 - 2,17 (m, 3 H), 2,43 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 3,25 (s, 2 H), 3,37 (c, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,49 (dd, J = 9,4, 3,51 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2 H)	E	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES+), en 3,29 min, UV inactivo

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Intermedio	Método sintético	¹ H RMN	Método de LCMS	Datos de LCMS
2-107 (#)	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 126	aj	(400 MHz, CD ₃ OD) δ: 1,18 - 1,29 (m, 3 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H), 1,74 - 1,97 (m, 8 H), 2,04 - 2,23 (m, 3 H), 2,24 - 2,41 (m, 1 H), 2,66 - 2,81 (m, 2 H), 2,88 - 3,11 (m, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 5 H), 3,38 (c, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,44 - 3,59 (m, 2 H), 4,09 (c, J = 7,2 Hz, 2 H)	E	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3,23 min, UV inactivo
2-116 (#)	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 203	as	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0,86 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,22 (td, J = 7,0, 3,5 Hz, 3 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,61 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 1,67 - 1,91 (m, 11 H), 1,91 - 2,11 (m, 3 H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 2,83 - 2,94 (m, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 3,31 - 3,42 (m, 2 H), 3,60 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2 H)	B	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3,73 min, UV activo
2-134 (#)	Isómero 2: 2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 311	aw	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,22 - 1,42 (m, 2 H), 1,56 - 1,89 (m, 8 H), 1,89 - 2,10 (m, 3 H), 2,31 - 2,48 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,68 - 2,94 (m, 3 H), 3,07 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 3,19 - 3,28 (m, 2 H), 3,51 (dd, J = 9,9, 4,3 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,99 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 5,02 - 5,30 (m, 1 H)	E	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3,72 min, UV activo

(continuación)

Tabla 3						
Ej. N.º	Nombre	Intermedio	Método sintético	¹ H RMN	Método de LCMS	Datos de LCMS
2-136 (#)	Isómero 2: 2-[4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	Ejemplo 2-134	ar	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,25 - 1,51 (m, 2 H), 1,56 - 1,89 (m, 8 H), 1,89 - 2,06 (m, 3 H), 2,34 - 2,45 (m, 2 H), 2,58 - 2,68 (m, 2 H), 2,70 - 2,82 (m, 3 H), 2,82 - 2,94 (m, 1 H), 2,96 - 3,10 (m, 1 H), 3,11 - 3,20 (m, 3 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,99 (c, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,39 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,95 - 5,24 (m, 1 H)	E	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3,20 min, UV inactivo
3-4 (#)	Isómero 2: 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 18	b	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,21 - 1,29 (m, 3H), 1,75 - 2,38 (m, 12H), 2,87 - 3,23 (m, 4H), 3,24 - 3,48 (m, 4H), 4,05 - 4,21 (m, 2H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 1H), 8,02 - 8,10 (m, 1H), no se observó OH	C	m/z 360 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 1,29 min, UV activo
3-10 (#)	Isómero 1: 2-[4-ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 14	at	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,17 - 1,37 (m, 4H), 1,45 - 1,72 (m, 2H), 1,75 - 2,02 (m, 3H), 2,06 - 2,51 (m, 7H), 2,72 - 3,15 (m, 2H), 3,26 - 3,48 (m, 4H), 4,06 - 4,22 (m, 2H), 7,21 - 7,32 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,2 + 7,2 Hz, 1H), 8,56 - 8,68 (m, 1H).	B	m/z 369 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3,33 min, UV activo
4-13 (#)	Isómero 2: 2-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 280	aw	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,29 - 1,48 (m, 2 H), 1,57 - 1,91 (m, 9 H), 1,92 - 2,00 (m, 2 H), 2,37 - 2,49 (m, 4 H), 2,53 - 2,71 (m, 5 H), 2,74 - 2,86 (m, 2 H), 3,06 - 3,22 (m, 4 H), 3,99 (c, J = 7,0 Hz, 2 H)	E	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺), en 3,64 min, UV inactivo

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 cadena abajo de la activación de los receptores acoplados a proteínas Gq/11 y Gi/o, lo que la hace muy adecuada para la evaluación de receptores M_1 , M_3 (acoplado a Gq/11) y M_2 , M_4 (acoplado a Gi/o), en lugar de usar diferentes formatos de ensayo para diferentes subtipos de receptores. Se sembraron células CHO que expresaban de forma estable el receptor muscarínico humano M_1 , M_2 , M_3 o M_4 (25.000/pocillo) en placas de cultivo tisular de 96 pocillos en MEM-alfa + FBS dializado al 10 %. Una vez adheridas, se privó a las células de suero durante una noche. La estimulación agonista se realizó mediante la adición de 5 μ l de agonista a las células durante 5 min (37 °C). El medio se retiró y se añadieron 50 μ l de tampón de lisis. Después de 15 min, una muestra de 4 μ l se transfirió a una placa de 384 pocillos y se añadieron 7 μ l de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante 2 h con agitación suave en la oscuridad y a continuación se leyeron en un lector de placas PHERAstar.

Las cifras de pCE_{50} y $E_{m\acute{a}x}$ se calcularon a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor.

Los resultados se exponen en la Tabla 4 a continuación.

Para cada ejemplo existen dos diastereómeros que se han separado, a menos que se indique lo contrario, y se han asignado en función de su tiempo de retención en el trazado analítico de LCMS. En la mayoría de los ejemplos, el isómero 1 no está activo. Los datos analíticos para los isómeros activos se informan en la Tabla 3. Los datos para varios compuestos débilmente activos se incluyen en la Tabla 4 para resaltar la preferencia de la estereoquímica absoluta.

Tabla 4				
	Actividad muscarínica			
N.º de ej.	pCE_{50} en M_1 (% de $E_{m\acute{a}x}$ de ACh)	pCE_{50} en M_2 (% de $E_{m\acute{a}x}$ de ACh)	pCE_{50} en M_3 (% de $E_{m\acute{a}x}$ de ACh)	pCE_{50} en M_4 (% de $E_{m\acute{a}x}$ de ACh)
ACh	8,3 (102)	7,8 (105)	8,1 (115)	8,1 (110)
Isómero 2 de 1-1 (#)	7,2 (121)	<4,7 (20)	<4,7 (26)	8,1 (112)
Isómero 2 de 1-2 (#)	6,6 (93)	<4,7 (6)	<4,7 (4)	7,6 (100)
Isómero 2 de 1-3 (#)	6,3 (30)	NE	NE	6,7 (41)
Isómero 2 de 1-4 (#)	6,0 (55)	NE	NE	6,6 (67)
Isómero 2 de 1-6 (#)	5,9 (128)	<4,7 (57)	*7,2 (38)	7,2 (71)
Isómero 2 de 1-7 (#)	6,8 (97)	<4,7 (15)	<4,7 (22)	7,6 (97)
Isómero 2 de 1-8 (#)	6,5 (76)	<4,7 (34)	<4,7 (0)	7,8 (98)
Isómero 2 de 1-9 (#)	<4,7 (57)	NE	NE	6,1 (48)
Isómero 2 de 1-10 (#)	5,3 (62)	NE	NE	6,6 (106)
Isómero 2 de 1-21	<4,7 (11)	<4,7 (8)	<4,7 (0)	7,4 (79)
Isómero 2 de 1-32 (#)	7,1 (113)	<4,7 (56)	<4,7 (16)	8,2 (126)
Isómero 2 de 1-33 (#)	7,6 (11)	4,7 (49)	<4,7 (7)	8,4 (118)
Isómero 2 de 2-7 (#)	6,1 (41)	<4,7 (13)	*5,1 (27)	7,9 (100)
Isómero 2 de 2-17 (#)	6,7 (72)	<4,7 (5)	<4,7 (4)	8,5 (116)
Isómero 2 de 2-84 (#)	6,6 (36)	<4,7	<4,7	7,7 (82)
Isómero 2 de 2-107 (#)	7,2 (87)	<4,7 (5)	<4,7 (46)	8,2 (92)

(continuación)

Tabla 4				
Actividad muscarínica				
N.º de ej.	pCE ₅₀ en M ₁ (% de Emáx de ACh)	pCE ₅₀ en M ₂ (% de Emáx de ACh)	pCE ₅₀ en M ₃ (% de Emáx de ACh)	pCE ₅₀ en M ₄ (% de Emáx de ACh)
Isómero 2 de 2-116 (#)	7,2 (109)	NE	NE	8,2 (103)
Isómero 2 de 2-134 (#)	<4,7 (18)	NE	NE	7,2 (95)
Isómero 2 de 2-136 (#)	6,2 (105)	NE	NE	7,9 (110)
Isómero 1 de 3-10 (#)	5,9 (42)	<4,7 (3)	<4,7 (5)	7,1 (71)
Isómero 2 de 3-10 (#)	8,0 (90)	7,0 (96)	<4,7 (0)	8,9 (103)
Isómero 2 de 4-13 (#)	6,2 (51)	<4,7 (10)	<4,7 (13)	7,0 (59)
(#) - ejemplo de referencia, * - resultados variables, NE - No ensayado				

EJEMPLO B**5 Evitación pasiva**

Se realizaron estudios como se ha descrito previamente por Foley *et al.*, (2004) Neuropsychopharmacology. En la tarea de evitación pasiva, la administración de escopolamina (1 mg/kg, i.p.) 6 horas después del entrenamiento produjo amnesia del paradigma en los animales. Se examinó un intervalo de dosis de 3, 10 y 30 mg/kg (po) de base libre, administrada 90 minutos antes del período de entrenamiento por sonda oral.

Se encontró que el Isómero 2 de los Ejemplos de referencia 1-33, revertía la amnesia inducida por escopolamina del paradigma de una manera dependiente de la dosis, con una DE₅₀ aproximadamente de aprox. 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg fue similar al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezilo (0,1 mg/kg, ip) que sirvió como control positivo (figura 1).

EJEMPLO C**20 Efecto de un compuesto de prueba novedoso y xanomelina sobre la hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas**

El objetivo del estudio es examinar el efecto de un compuesto de prueba novedoso sobre la hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas. La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial compleja que no puede representarse completamente mediante un único procedimiento experimental. El comportamiento similar a un antipsicótico se evaluó en ratas mediante la inhibición de la hiperactividad (o hiperlocomoción) provocada por d-anfetamina. Este procedimiento es sensible a los antagonistas del receptor de dopamina clínicamente relevantes y, por lo tanto, se considera adecuado para comparar agonistas muscarínicos que influyen en la señalización dopaminérgica. Se empleó como control positivo una dosis de xanomelina que previamente se había observado que reducía significativamente la hiperactividad inducida por d-anfetamina. El análisis estadístico implicó típicamente un análisis de covarianza de tres vías o regresión robusta con el tratamiento, el día y la rejilla como factores y la actividad durante los 30 minutos previos al tratamiento como covariable, seguido de pruebas de comparación múltiple apropiadas. Un valor P de <0,05 se consideró estadísticamente significativo y se marca en consecuencia en todas las figuras posteriores.

En la figura 2 se muestran los datos para el Isómero 2 del Ejemplo 1-21 y el Isómero 2 de los Ejemplos de referencia 1-32, el Isómero 2 de 1-33, el Isómero 2 de 2-7 y el Isómero 2 de 2-17.

EJEMPLO D**40 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS****(i) Formulación en comprimidos**

Una composición de comprimidos que contiene un compuesto descrito en el presente documento se prepara mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y comprimiendo para formar un comprimido de manera conocida.

(ii) Formulación en cápsulas

Se prepara una formulación en cápsulas mezclando 100 mg de un compuesto descrito en el presente documento con 100 mg de lactosa y, opcionalmente, el 1 % en peso de estearato de magnesio, y cargando la mezcla resultante en
5 cápsulas de gelatina dura opacas convencionales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, o una sal del mismo.
- 5 2. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
3. Una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 4. La sal de adición de ácido de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el ácido es ácido cítrico, ácido fumárico o ácido clorhídrico.
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 20 7. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
8. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de un trastorno bipolar.
- 25 9. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de la demencia.
10. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy.

Isómero 2 del Ejemplo 1-33

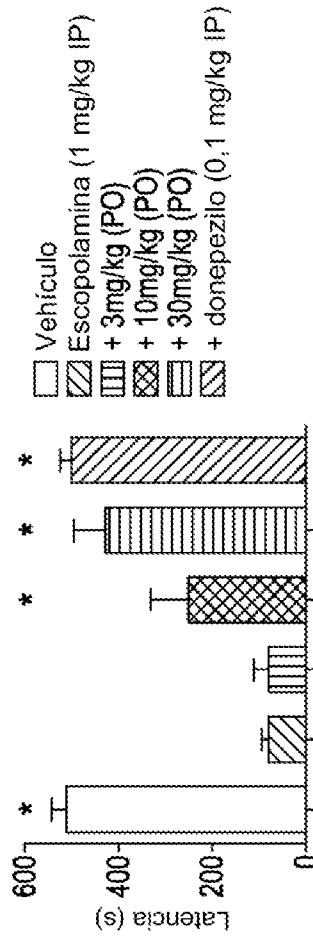
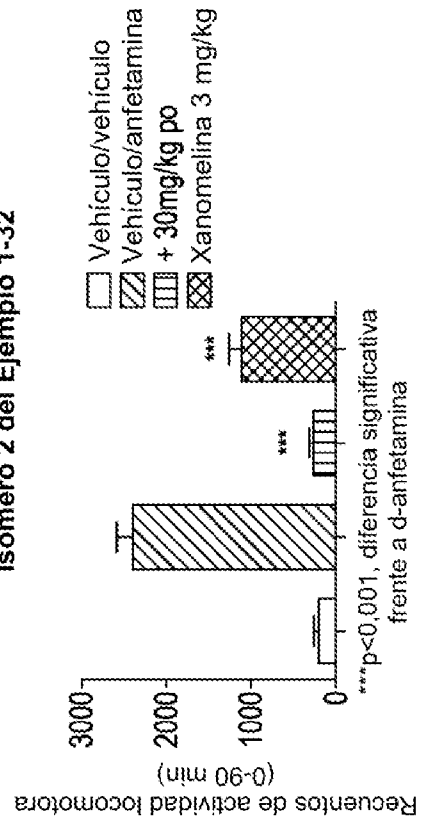


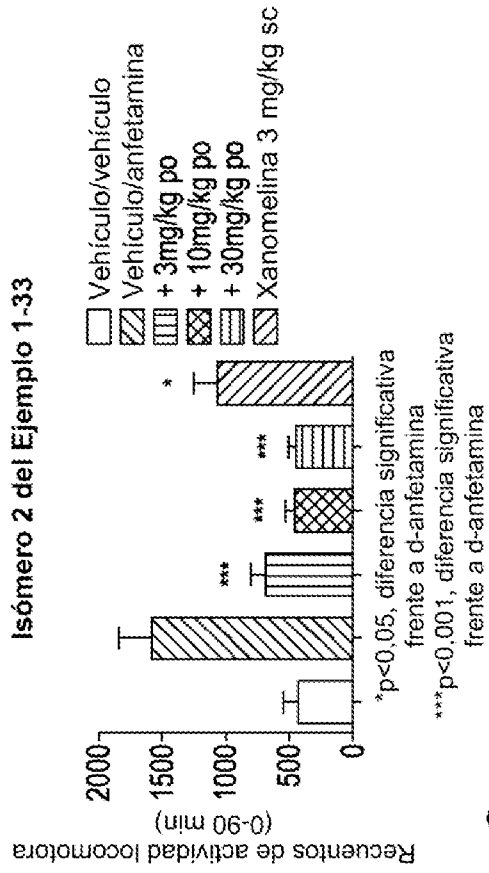
Fig. 1

Isómero 2 del Ejemplo 1-32



***p<0,001, diferencia significativa frente a d-anfetamina

Isómero 2 del Ejemplo 1-33



*p<0,05, diferencia significativa frente a d-anfetamina
***p<0,001, diferencia significativa frente a d-anfetamina

Fig. 2

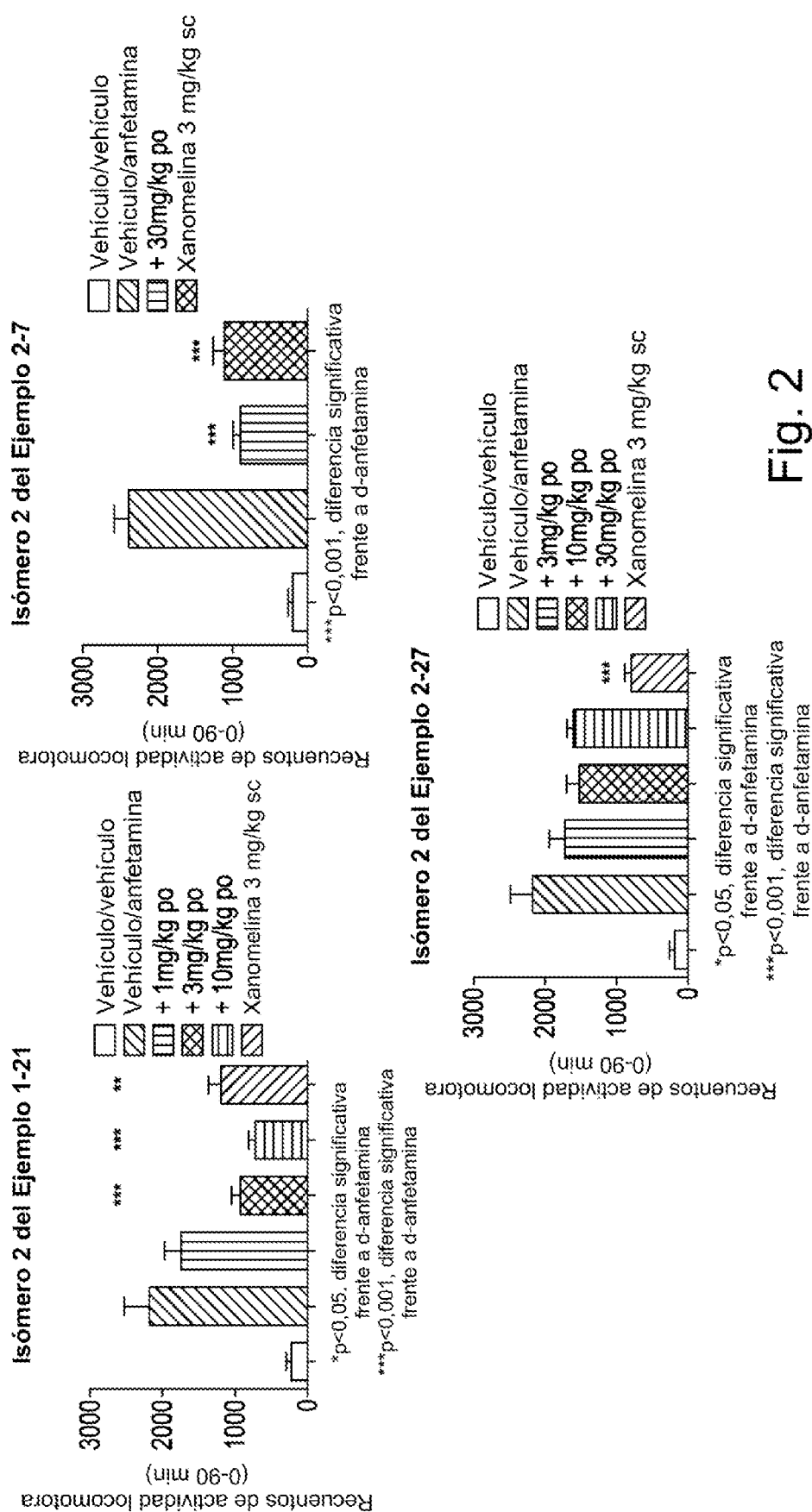


Fig. 2
(continuación)