

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 980 578**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
C07D 401/08	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 25/02	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		
A61P 25/14	(2006.01)		
A61P 25/18	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		
A61P 25/30	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2016 E 20213929 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3822262**

(54) Título: **Agonistas muscarínicos**

(30) Prioridad:

03.08.2015 GB 201513742

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

02.10.2024

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**BROWN, GILES ALBERT;
CONGREVE, MILES STUART;
PICKWORTH, MARK y
TEHAN, BENJAMIN GERALD**

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 980 578 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas muscarínicos

5 **Campo técnico**

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

10

Antecedentes de la invención

Los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Se han clonado cinco subtipos de mAChR, M₁ a M₅. El mAChR M₁ se expresa predominantemente postsinápticamente en la corteza, hipocampo, cuerpo estriado y tálamo; Los mAChR M₂ se encuentran predominantemente en el tronco del encéfalo y el tálamo, aunque también en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado, donde residen en las terminales sinápticas colinérgicas (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol). Sin embargo, los mAChR M₂ también se expresan periféricamente sobre 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 los tejidos glandulares, tales como las glándulas sudoríparas y salivales (Langmead et al., 2008 Br J Pharmacol).

25 Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente el mAChR M₁, cumple una función crítica en la mediación del procesamiento cognitivo superior. Las enfermedades asociadas con deterioros cognitivos, tales como enfermedad de Alzheimer, van acompañadas de la pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal (Whitehouse et al., 1982 Science). En la esquizofrenia, que también tiene deterioro cognitivo como un componente importante del cuadro clínico, la densidad de mAChR se reduce en la corteza prefrontal, hipocampo y putamen caudado de sujetos esquizofrénicos (Dean et al., 2002 Mol Psychiatry). Adicionalmente, en modelos animales, el 30 bloqueo o daño de las rutas colinérgicas centrales da como resultado déficits cognitivos profundos y se ha mostrado que los antagonistas de mAChR no selectivos inducen efectos psicotomiméticos en pacientes psiquiátricos. La terapia de reemplazo colinérgico se ha basado en gran medida en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para prevenir la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han mostrado eficacia frente al deterioro cognitivo sintomático en la clínica, pero dan lugar a eventos adversos que limitan la dosis como resultado de la estimulación de 35 los mAChR M₂ y M₃ periféricos, que incluyen motilidad gastrointestinal alterada, bradicardia, náuseas y vómitos (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>).

40 Se han dirigido esfuerzos de descubrimiento adicionales a 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 un rango de agonistas, ejemplificados por compuestos tales como xanomelina, AF267B, sabcomelina, milamelina y cevimelina. Se ha mostrado que muchos de estos compuestos son muy eficaces en modelos preclínicos de cognición tanto en roedores como en primates no humanos. La milamelina ha mostrado eficacia frente a los 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 revertió los 45 déficits inducidos por antagonistas de mAChR en el rendimiento cognitivo en un paradigma de evitación pasiva.

50 La enfermedad de Alzheimer (AD) es el trastorno neurodegenerativo más común (26.6 millones de personas en todo el mundo en 2006) que afecta a los ancianos, lo que da como resultado una profunda pérdida de memoria y disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos patologías cerebrales características: agregados de placas amiloïdes, compuestas en gran parte por péptido amiloide-β (Aβ), y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se considera que la acumulación de Aβ es la característica central en la progresión de la AD y, como tal, muchas terapias putativas para el tratamiento de la AD se dirigen actualmente a la inhibición de la producción de Aβ. Aβ se deriva de la división proteolítica de la proteína precursora de amiloide unida a la membrana (APP). La APP se procesa por dos rutas, no amiloidogénica y amiloidogénica. La división de APP por la γ-secretasa es común a ambas rutas, pero en la primera, la APP se divide por una α-secretasa para producir APPα soluble. Sin embargo, en la ruta amiloidogénica, la β-secretasa divide la APP para producir APPβ soluble y también Aβ. Los estudios in vitro han mostrado que los agonistas de mAChR pueden promover el procesamiento de APP hacia la ruta soluble no amiloidogénica. Los estudios in vivo mostraron que el agonista de mAChR, AF267B, alteró la 55 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 mostrado que el agonista de mAChR cevimelina produce una reducción pequeña, pero significativa, de los niveles de Aβ del líquido cefalorraquídeo en pacientes con Alzheimer, demostrando de esta manera una potencial eficacia modificadora de la enfermedad (Nitsch et al., 2000 Neurol). Los estudios preclínicos han sugerido que los agonistas de mAChR muestran un perfil de tipo antipsicótico atípico en un rango de paradigmas preclínicos. El agonista de mAChR, xanomelina, revierte una serie de comportamientos mediados por dopamina, que incluyen la locomoción inducida por anfetamina en ratas, la escalada 60 inducida por apomorfina en ratones, el giro impulsado por agonista de dopamina en ratas lesionadas con 6-OH-DA 65

unilaterales y el malestar motriz inducido por anfetaminas en monos (sin sensibilidad a EPS). También se ha mostrado que inhibe la descarga 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 de tipo antipsicótico atípico (Mirza et al., 1999 CNS Drug Rev). Los receptores muscarínicos también se han implicado en la neurobiología de la adicción. Los efectos reforzantes de la cocaína y otras sustancias adictivas están mediados por el sistema de dopamina mesolímbico, donde los estudios neuroquímicos y conductuales han mostrado que los subtipos de receptores muscarínicos colinérgicos desempeñan funciones importantes en la regulación de la neurotransmisión dopamínérgica. Por ejemplo, los ratones M(4) (-/-) demostraron un comportamiento impulsado por recompensa significativamente mejorado como resultado de la exposición a la cocaína (Schmidt et al., Psychopharmacology (2011) Aug; 216 (3): 367-78). Adicionalmente, se ha demostrado que la xanomelina bloquea los efectos de la cocaína en estos modelos. Los receptores muscarínicos también están implicados en el control del movimiento y potencialmente representan tratamientos novedosos para trastornos del movimiento tales como enfermedad de Parkinson, ADHD, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette y otros síndromes asociados con la disfunción dopamínérgica como factor patogénico subyacente que conduce a enfermedad. La xanomelina, sabcomelina, milamelina y cevimelina han progresado todas a diversas etapas de desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o esquizofrenia. Los estudios clínicos de fase II con xanomelina demostraron su eficacia frente a varios dominios de síntomas cognitivos, que incluyen trastornos de comportamiento y alucinaciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Bodick et al., 1997 Arch Neurol). Este compuesto también se evaluó en un pequeño estudio de Fase II de esquizofrénicos y dio una reducción significativa de los síntomas positivos y negativos en comparación con el control con placebo (Shekhar et al., 2008 Am J Psych). Sin embargo, en todos los estudios clínicos, la xanomelina y otros agonistas de mAChR relacionados han mostrado un margen de seguridad inaceptable con respecto a los eventos adversos colinérgicos, que incluyen náuseas, dolor gastrointestinal, diarrea, diaforesis (sudoración excesiva), hipersalivación (salivación excesiva), síncope y bradicardia. Los receptores muscarínicos están implicados en el dolor central y periférico. El dolor se puede dividir en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo cumple una importante función protectora para mantener al organismo a salvo de los estímulos que pueden producir daño de tejido; sin embargo, se requiere el manejo del dolor posquirúrgico. El dolor inflamatorio puede ocurrir por muchas razones que incluyen daño de tejido, respuesta autoinmunitaria e invasión de patógenos y se desencadena por la acción de mediadores inflamatorios tales como neuropéptidos y prostaglandinas que dan como resultado inflamación y dolor neuronal. El dolor neuropático se asocia con sensaciones dolorosas anormales ante estímulos no dolorosos. El dolor neuropático se asocia con una serie de enfermedades/traumas diferentes, tales como lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, diabetes (neuropatía diabética), infección viral (tales como VIH o herpes). También es común en el cáncer como resultado de la enfermedad o como efecto secundario de la quimioterapia. Se ha mostrado que la activación de los receptores muscarínicos es analgésica en varios estados de dolor a través de la activación de los receptores en la médula espinal y los centros de dolor superiores del cerebro. Se ha mostrado que aumentar los niveles endógenos de acetilcolina a través de los inhibidores de acetilcolinesterasa, dirige la activación de receptores muscarínicos con agonistas o moduladores alostéricos que tienen actividad analgésica. Por el contrario, el bloqueo de los receptores muscarínicos con antagonistas o el uso de ratones transgénicos aumenta la sensibilidad al dolor. La evidencia de la función del receptor M₁ en el dolor es revisada por D.F. Fiorino y M. Garcia-Guzman, 2012.

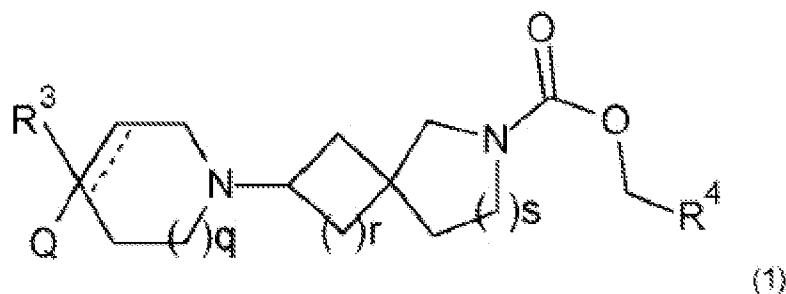
Más recientemente, se ha identificado un pequeño número de compuestos que muestran una selectividad mejorada para el subtipo mAChR M₁ sobre los subtipos mAChR expresados periféricamente (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et al., 2010 ACS Med Chem Lett). A pesar de los niveles aumentados de selectividad frente al subtipo mAChR M₃, algunos de estos compuestos retienen una actividad agonista significativa tanto en este subtipo como en el subtipo mAChR M₂. En este documento describimos una serie de compuestos que inesperadamente muestran altos niveles de selectividad para el mAChR M₁ y/o M₄ sobre los subtipos de receptores M₂ y M₃. Los documentos WO2014/045031 y WO2013/072705 divulan compuestos que son agonistas del receptor muscarínico M₁.

50 Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico 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.

55 La invención se define por las reivindicaciones.

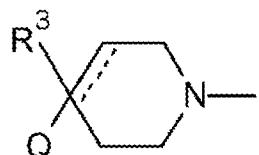
Un primer aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula (1):



o una sal del mismo, en la que

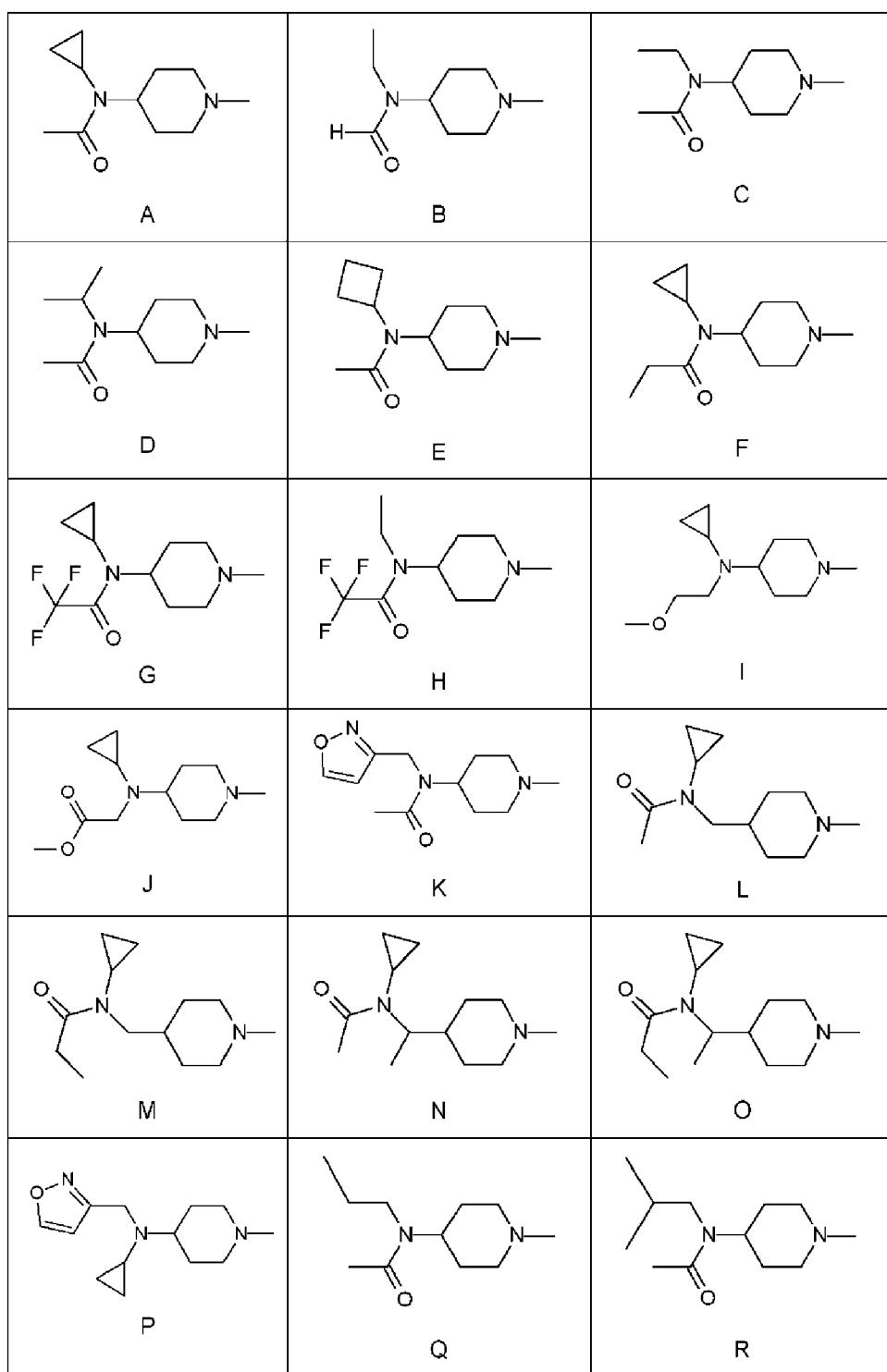
- 5 q es 1;
 r es 1 o 2;
 s es 0 o 1, donde el total de r y s es 1 o 2;
 R³ es hidrógeno;
 10 R⁴ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor;

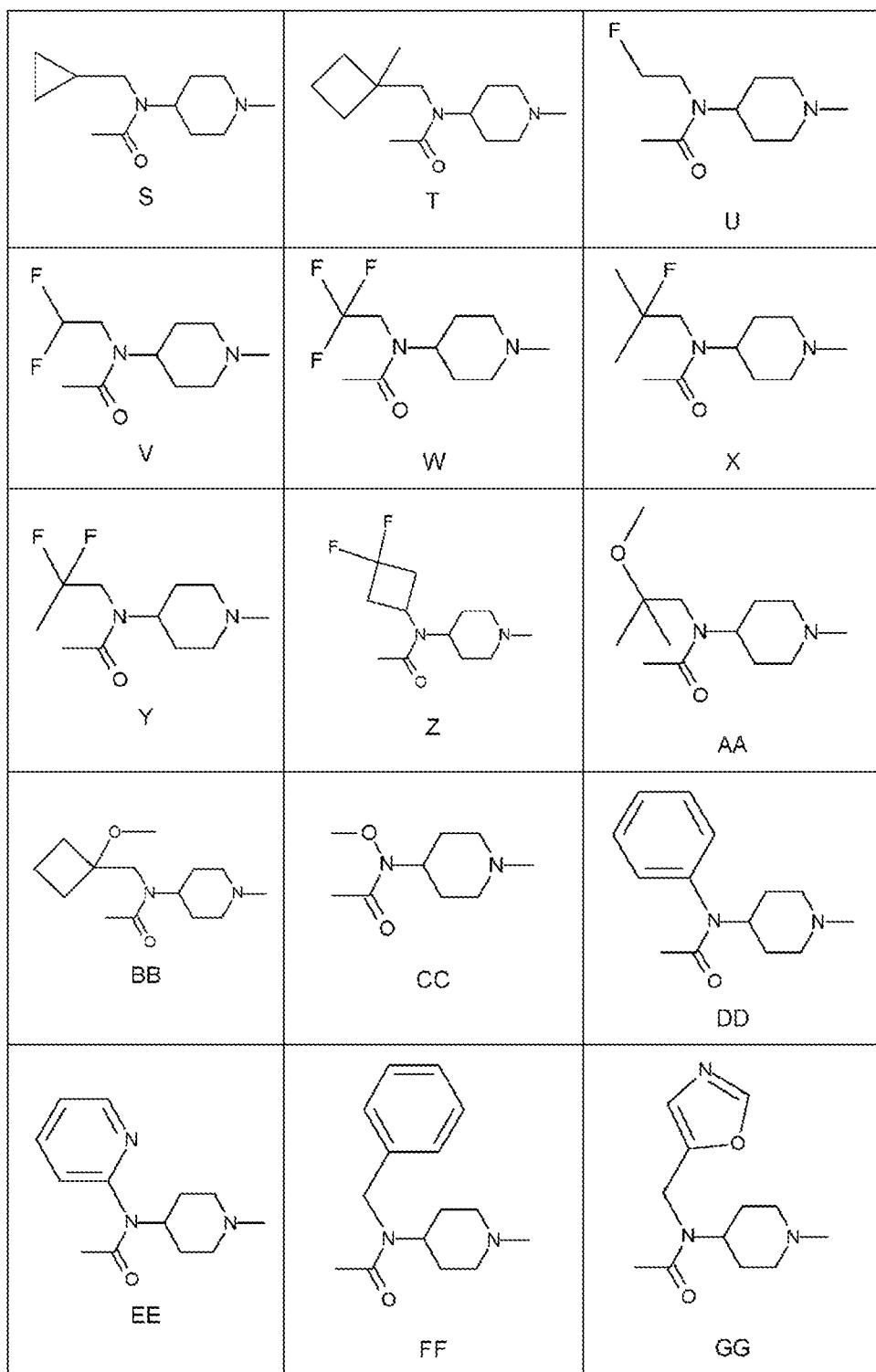
y en donde el resto:

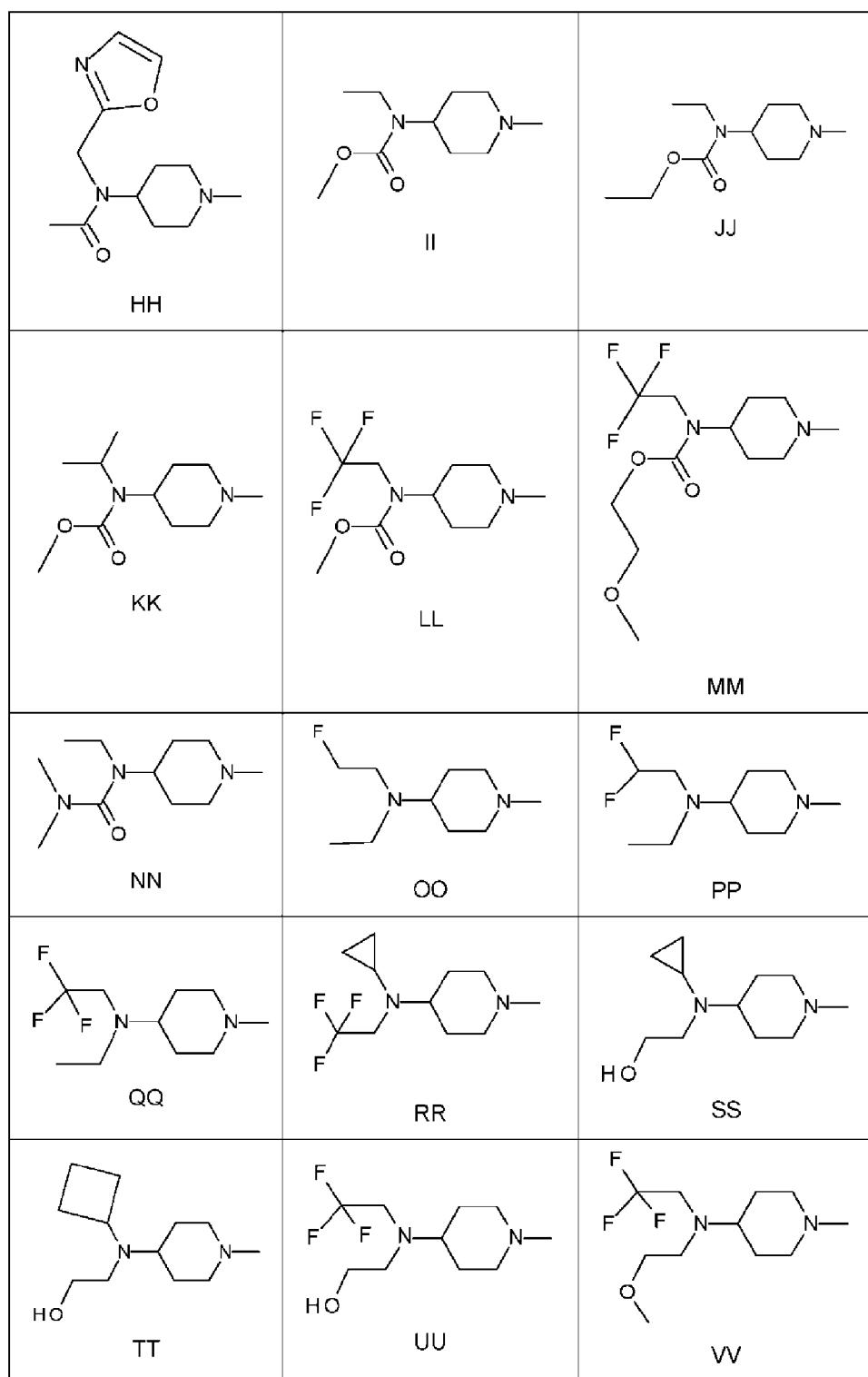


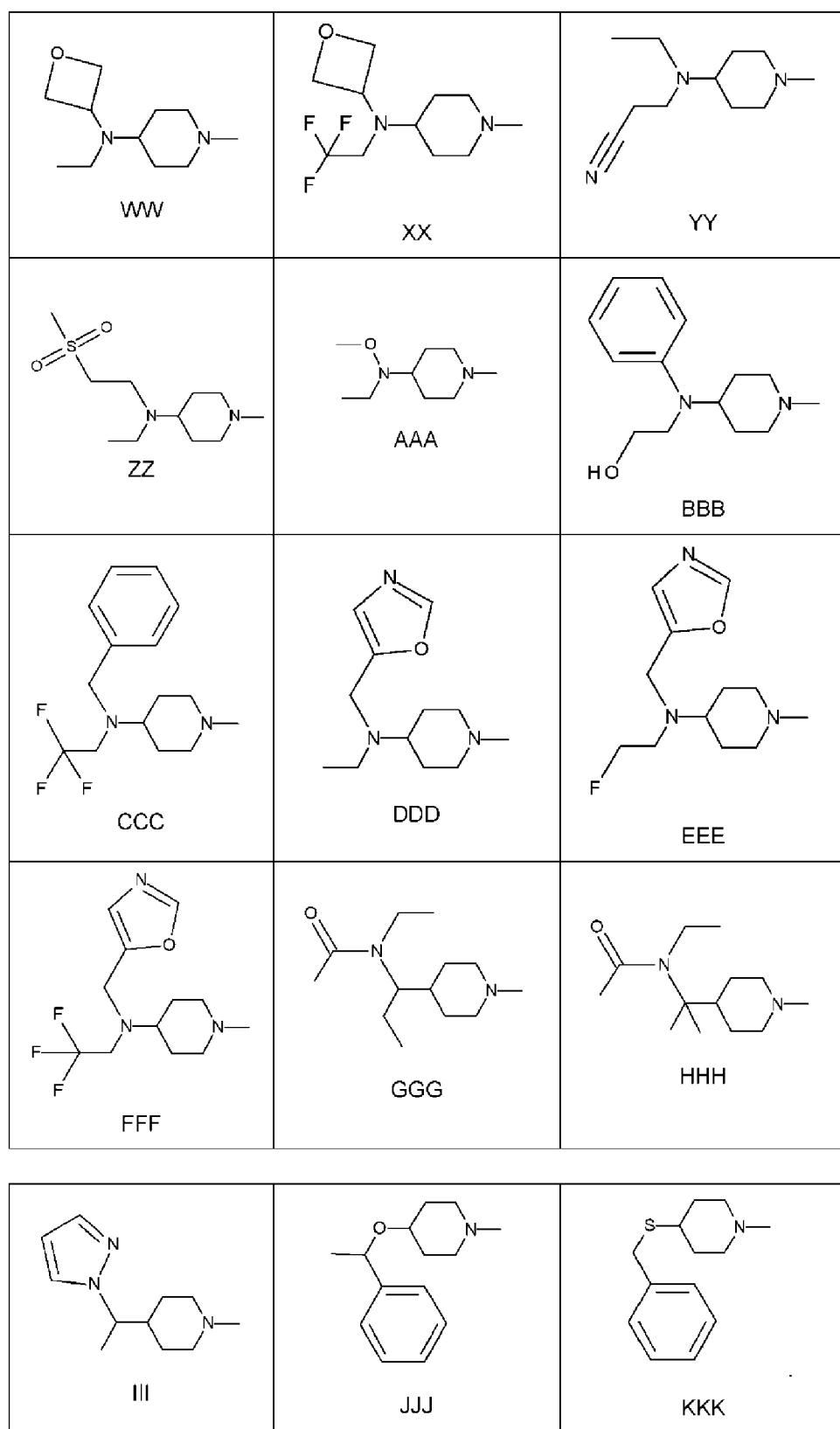
15

se selecciona de los grupos A a KKK:









5 En una realización, R⁴ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ alicíclico.

En una realización, R⁴ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₃ alicíclico.

En una realización, R⁴ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo alquinilo C₂₋₃.

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

En una realización, R⁴ se selecciona de hidrógeno y metilo.

- 5 En una realización, R⁴ es metilo.

En una realización, r es 1.

- 10 En una realización, s es 0.

En una realización, r es 1 y s es 1.

En una realización, r es 1 y s es 0.

- 15 15 En una realización, el compuesto es como se define en uno cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 2-22, 2-24 a 2-30, 2-32 a 2-46 y 2-48 a 3-3.

En una realización, el compuesto se selecciona de:

- 20 20 2-(4-{{acetil(ciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{{ciclopropil(propanoil)amino]metil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{1-[acetil(ciclopropil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{1-[ciclopropil(propanoil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 25 25 2-(4-{acetil[(1-metoxiciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{1-[acetil(etil)amino]propil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{2-[acetil(etil)amino]propan-2-il}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-{4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-[4-(1-feniletoxi)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo; y
 30 30 2-[4-(bencilsulfanil)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;

y sales de los mismos.

En una realización, el compuesto es:

- 35 35 2-(4-{{ciclopropil(propanoil)amino]metil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto es:

2-(4-{1-[acetil(ciclopropil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

- 40 40 En una realización, el compuesto es:
 2-(4-{1-[ciclopropil(propanoil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

- 45 45 En una realización, el compuesto es:

2-(4-{acetil[(1-metoxiciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto es:

- 50 50 2-(4-{1-[acetil(etil)amino]propil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto es:

2-(4-{2-[acetil(etil)amino]propan-2-il}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

- 55 55 En una realización, el compuesto es:

2-{4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

En una realización, el compuesto tiene un peso molecular de menos de 550.

- 60 60 En una realización, el compuesto tiene un peso molecular de menos de 500.

En una realización, el compuesto tiene un peso molecular de, o de menos de, 450.

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

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

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

10 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 composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con el primer aspecto o una sal de acuerdo con el segundo aspecto y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Un cuarto aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con el primer aspecto, una sal de acuerdo con el segundo aspecto, o una composición de acuerdo con el tercer aspecto para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o para el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, o para el tratamiento de adicción, o para el tratamiento de trastornos del movimiento.

20 En una realización, el tratamiento es tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy o esquizofrenia.

Definiciones

25 Las referencias a los 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.

30 El término "tratamiento", en relación con los usos de los compuestos de la fórmula (1), se utiliza para describir cualquier forma de intervención en la que se administra un compuesto a un sujeto que padece de o en riesgo de padecer, o potencialmente en riesgo de padecer la enfermedad o trastorno en cuestión. Por tanto, el término "tratamiento" cubre tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento en el que se muestran síntomas medibles o detectables de la enfermedad o trastorno. El término "cantidad terapéutica eficaz" como se utiliza en este documento (por ejemplo en relación con métodos de tratamiento de una enfermedad o afección) se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, si la afección es dolor, entonces la cantidad terapéutica eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar el nivel deseado de alivio del dolor. El nivel deseado de alivio del dolor puede ser, por ejemplo, la eliminación completa del dolor o una reducción de la gravedad del dolor.

40 El término "grupo hidrocarburo no aromático" como en "grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀" o "grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₅ acíclico" se refiere a un grupo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarburo puede estar 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 o contener un grupo cíclico. Por tanto, el término hidrocarburo no aromático incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, etc.

45 Los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cycloalquilo" arilo, heteroarilo y "cycloalquenilo" se utilizan en su sentido convencional (por ejemplo, como se define en el Libro de Oro de IUPAC) a menos que se indique lo contrario.

50 El término "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 tanto, el grupo hidrocarburo saturado puede ser un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cycloalquilalquilo, un grupo alquilcycloalquilo o un grupo alquilcycloalquilalquilo. Ejemplos de grupos hidrocarburos saturados C₁₋₄ incluyen grupos alquilo C₁₋₄, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopropilmetilo.

55 El término "cycloalquilo" como se utiliza en este documento, donde el número especificado de átomos de carbono lo permite, incluye tanto grupos cycloalquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cyclohexilo y cycloheptilo, y grupos bicíclicos y tricíclicos. Los grupos cycloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos con puentes tales como bicicloheptano, biciclooctano y adamantano.

60 En las definiciones de R¹, R², R³ y R⁴ anteriores, cuando se indique, uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo de hidrocarburo no aromático se pueden opcionalmente reemplazar 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, las valencias más bajas de los heteroátomos en comparación con el carbono significan que se unirán menos átomos a los heteroátomos de los que se hubieran unido al átomo de carbono que se ha reemplazado. De esta manera, por ejemplo, el reemplazo de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH₂ por oxígeno (valencia de dos) significará que el reemplazo 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.

Ejemplos de reemplazos de heteroátomos para átomos de carbono incluyen el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con oxígeno o azufre para dar un éter -CH₂-O-CH₂- o tioéter -CH₂-S-CH₂-; reemplazo de un átomo de carbono en un grupo CH₂-C≡CH con nitrógeno para dar un grupo nitrilo (ciano) CH₂-C≡N; reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- con C=O para dar una cetona -CH₂-C(O)-CH₂-; reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- con S=O o SO₂ para dar un sulfóxido -CH₂-S(O)-CH₂- o sulfona -CH₂S(O)₂-CH₂-; reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con C(O)NH para dar una amida -CH₂CH₂-C(O)-NH-; reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con nitrógeno para dar una amina -CH₂-NH-CH₂-; y reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con C(O)O para dar 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 la fórmula (1) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo sales de adición de ácido o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas dichas sales están dentro del alcance de esta divulgación, y las referencias a compuestos de la fórmula (1) incluyen las formas de sal de los compuestos.

Las sales son normalmente sales de adición de ácido.

Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una fracción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 páginas, agosto 2002. Generalmente, estas sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con la base o el ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se utilizan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Se pueden formar sales de adición de ácido con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido que caen en la Realización 1.120 incluyen mono o di-sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácidos acético, 2,2dcloroacético, adipico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4acetamidobenzoico, butanoico, (+) alfanfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámerico, 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-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, hidrohálico (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico), ácidos isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftalen-2-sulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, 1- hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, Lpiroglutámico, 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 la de fórmula (1) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto. Dichos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (1).

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

Estereoisómeros

Los estereoisómeros son moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos unidos

pero que difieren sólo en las orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio. Los estereoisómeros pueden ser, por ejemplo, isómeros geométricos o isómeros ópticos.

Isómeros geométricos

Con 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 cicloalcano.

Los isómeros geométricos de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen por la invención.

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 ópticas isoméricas 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.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento contiene un centro quiral.

Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y -, o isómeros d y l) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta utilizando la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold and Prelog, véase Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, páginas 109-114, y también véase Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415. Los isómeros ópticos se pueden separar mediante una serie de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía sobre un soporte quiral) y dichas técnicas son bien conocidas por los expertos en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar al formar sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como el ácido (+)-tartárico, el ácido (-)-piroglutámico, el ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)-canforsulfónico, al separar los diastereoisómeros por cristalización preferencial y luego disociar las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

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

También se describen en el presente documento composiciones que contienen un compuesto descrito en el presente documento que tiene uno o más centros quirales, en los que al menos el 55 % (por ejemplo, al menos el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto está presente como un único isómero óptico (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

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

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

En otra realización, el compuesto está presente como un diastereoisómero único.

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

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

En otra realización, la mezcla está 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 a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

De manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique 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 del 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 forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. En una realización de la divulgación, los compuestos descritos en el presente documento no contienen isótopos radiactivos. Dichos compuestos se prefieren para uso terapéutico. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Solvatos

Los compuestos de la fórmula (1) como se describe en el presente documento pueden formar solvatos. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura en estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un solvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (denominado más adelante solvente solvatante). Ejemplos de dichos solventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar al recristalizar los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contienen el solvente solvatante. Si se ha formado o no un solvato en un caso dado, se puede determinar al someter cristales del compuesto a análisis utilizando técnicas conocidas y estándar tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y cristalográfica de rayos X. Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particularmente preferidos son hidratos, y ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

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

En otra realización, el solvato es un hidrato.

Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos utilizados para producirlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc de West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3. Alternativamente, en lugar de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por tanto, en otra realización (Realización 1.155), la divulgación proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.143 en forma anhidra (por ejemplo, forma cristalina anhidra).

Formas cristalinas y amorfas

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

En una realización, el compuesto es desde 50 % hasta 100 % cristalino, y más particularmente es al menos 50 % cristalino, o al menos 60 % cristalino, o al menos 70 % cristalino, o al menos 80 % cristalino, o al menos 90 % cristalino, o al menos 95 % cristalino, o al menos 98 % cristalino, o al menos 99 % cristalino, o al menos 99.5 % cristalino, o al menos 99.9 % cristalino, por ejemplo 100 % cristalino.

En una realización, el compuesto está en forma amorfia.

Profármacos (no forman parte de la invención)

Por "profármacos" se entiende, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierta in vivo en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (1) como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lóbil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se divide para producir el fármaco activo. Dichos ésteres se pueden formar mediante esterificación, por ejemplo, de cualquier grupo hidroxilo presente en el compuesto original con, cuando sea apropiado, protección previa de cualesquier otros grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguido de desprotección si es necesario.

5 También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPPT, 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.

Los compuestos descritos en el presente documento contienen un grupo funcional que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxilo o grupo amino.

10 Complejos y clatratos

También se describen en el presente documento complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos descritos en el presente documento.

15 De acuerdo con lo anterior, en otra realización, un compuesto descrito en el presente documento está en forma de un complejo o clatrato.

20 Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M₁ y/o M₄. La actividad muscarínica de los compuestos se puede determinar utilizando el ensayo Phospho-ERK1/2 descrito en el Ejemplo A a continuación.

25 Una ventaja significativa de los compuestos de la invención es que son altamente selectivos para el receptor M₁ y/o M₄ en relación con los subtipos de receptor M₂ y M₃.

30 Los compuestos de la invención no son agonistas de los subtipos de receptores M₂ y M₃. Por ejemplo, mientras que los compuestos de la invención normalmente tienen valores de pEC₅₀ de al menos 6 (preferiblemente al menos 6.5) y valores de E_{máx} mayores de 80 (preferiblemente mayores de 95) contra el receptor M₁ en el ensayo funcional descrito en el Ejemplo A, pueden tener valores de pEC₅₀ de menos de 5 y valores de E_{máx} de menos de 20 % cuando se prueban contra los subtipos M₂ y M₃ en el ensayo funcional del Ejemplo A.

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

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

45 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor M₁ muscarínico que tiene un pEC₅₀ en el intervalo de 6,0 a 8,0 y un E_{máx} de al menos 90 contra el receptor M₁ en el ensayo del Ejemplo A del presente documento o en un ensayo sustancialmente similar a éste.

50 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor M₁ muscarínico que tiene un pEC₅₀ en el intervalo de 6,5 a 7,5.

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

60 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor M₄ muscarínico que tiene un pEC₅₀ en el intervalo de 6,0 a 8,5 y un E_{máx} de al menos 90 contra el receptor M₄ en el ensayo del Ejemplo A del presente documento o en un ensayo sustancialmente similar a éste.

65 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es un agonista del receptor M₄ muscarínico que tiene un pEC₅₀ en el intervalo de 6,5 a 8,5.

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

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

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

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

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

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

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

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento tiene un pEC₅₀ de menos de 5 y un E_{máx} de menos de 50 contra los subtipos de receptores M₂ y M₃ muscarínicos.

15 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento tiene un pEC₅₀ de menos de 4.5 y/o un E_{máx} de menos de 30 contra los subtipos de receptores M₂ y M₃ muscarínicos.

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

En virtud de su actividad agonista del receptor M₁ y/o M₄ muscarínico, los compuestos de la invención se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor M₁ y/o M₄ muscarínico, y también se pueden utilizar en el tratamiento de varios tipos de dolor.

30 En una realización, el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, surge de o se asocia con 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 que incluyen atención, orientación, trastornos del aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y deterioro de la memoria asociado con la edad) y función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado de apoplejía, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el sida u otros estados de demencia tales como demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica, demencia relacionada con hipotiroidismo y demencia asociada con otros trastornos degenerativos tales como atrofia cerebelosa y esclerosis lateral amiotrópica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden provocar deterioro cognitivo, tal como delirio o depresión (estados de pseudodemencia), trauma, traumatismo craneal, deterioro cognitivo relacionado con la edad, apoplejía, 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 psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento post-electroconvulsivo; trastornos cognitivos debidos al abuso de drogas o abstinencia de drogas, incluidos nicotina, cannabis, anfetamina, cocaína, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD) y trastornos discinéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, 35 manía aguda, trastornos paranoicos, alucinógenos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis debida a malignidad, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o narcolepsia, psicosis debida al abuso de drogas o abstinencia de drogas, trastornos bipolares, epilepsia y trastorno esquizoafectivo.

40 En una realización, el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, surge de o se asocia con 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 que incluyen atención, orientación, trastornos del aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y deterioro de la memoria asociado con la edad) y función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado de apoplejía, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el sida u otros estados de demencia tales como demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica, demencia relacionada con hipotiroidismo y demencia asociada con otros trastornos degenerativos tales como atrofia cerebelosa y esclerosis lateral amiotrópica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden provocar deterioro cognitivo, tal como delirio o depresión (estados de pseudodemencia), trauma, traumatismo craneal, deterioro cognitivo relacionado con la edad, apoplejía, 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 psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento post-electroconvulsivo; trastornos cognitivos debidos al abuso de drogas o abstinencia de drogas, incluidos nicotina, cannabis, anfetamina, cocaína, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD) y trastornos discinéticos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, 45 manía aguda, trastornos paranoicos, alucinógenos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivo compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis debida a malignidad, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o narcolepsia, psicosis debida al abuso de drogas o abstinencia de drogas, trastornos bipolares, epilepsia y trastorno esquizoafectivo.

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

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

55 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o demencia con cuerpos de Lewy.

60 También se describe en el presente documento un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (p. ej., un paciente mamífero tal como un ser humano, p. ej. un ser humano que necesita dicho tratamiento), comprendiendo el método la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

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

5 En una realización, el trastorno cognitivo surge de, o está asociado con, la enfermedad de Alzheimer.

En una realización, el trastorno cognitivo es esquizofrenia.

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

10 En una realización, el trastorno cognitivo comprende, surge de, o está asociado con, una afección como se ha definido anteriormente en el presente documento.

En una realización, el trastorno cognitivo surge de, o está asociado con, la enfermedad de Alzheimer.

15 En una realización, el trastorno cognitivo es esquizofrenia.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es para su uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea histamínica, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico, o dolor por cáncer.

20 25 También se describe en el presente documento un método de tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea histamínica, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico, o dolor por cáncer, cuyo método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

30 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es para su uso en el tratamiento de trastornos periféricos tales como reducción de presión intraocular en Glaucoma y tratamiento de ojos secos y boca seca, que incluye el síndrome de Sjogren.

35 También se describe en el presente documento un método de tratamiento de trastornos periféricos tales como reducción de presión intraocular en Glaucoma y tratamiento de ojos secos y boca seca, que incluye el síndrome de Sjogren, cuyo método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento.

40 45 También se describe en el presente documento el uso de un compuesto descrito en el presente documento para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea histamínica, neuralgia trigeminal, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico, o dolor por cáncer o para el tratamiento de trastornos periféricos tales como reducción de presión intraocular en Glaucoma y tratamiento de ojos secos y boca seca, que incluye el síndrome de Sjogren.

En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es para su uso en el tratamiento de la adicción.

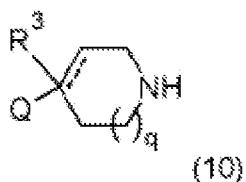
50 En una realización, un compuesto descrito en el presente documento es para su uso en el tratamiento de trastornos del movimiento tal como enfermedad de Parkinson, ADHD, enfermedad de Huntingdon, síndrome de Tourette y otros síndromes asociados con la disfunción dopaminérgica como factor patogénico subyacente que conduce a una enfermedad.

55 Métodos para la preparación de compuestos de la fórmula (1)

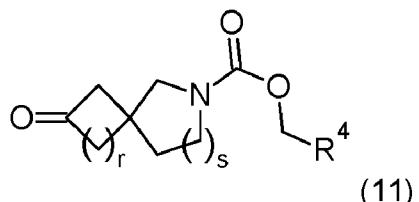
Los compuestos de la fórmula (1) se pueden preparar de acuerdo con métodos sintéticos bien conocidos por el experto y como se describe en el presente documento.

60 También se describe en el presente documento un proceso para la preparación de un compuesto como se describe en el presente documento, comprendiendo el proceso comprende:

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



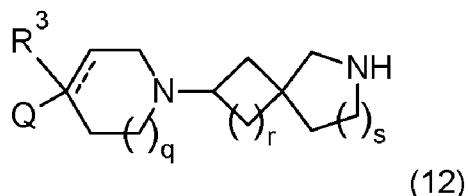
con un compuesto de la fórmula (11):



5

bajo condiciones de aminación reductora; en la que q, r, s, R³, R⁴ y Q son como se ha definido anteriormente en el presente documento; o

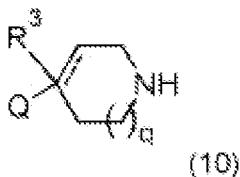
- 10 (B) la reacción de un compuesto de la fórmula (12):



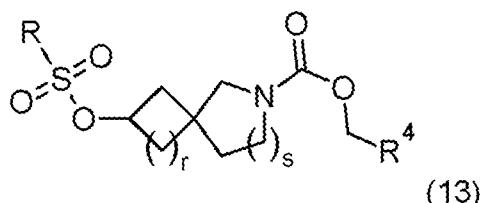
15

con un compuesto de la fórmula Cl-C(=O)-CH₂-R⁴, en presencia de una base; o

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



con un compuesto de la fórmula (13):



20

bajo condiciones de sustitución nucleofílica; en la que q, r, s, R³, R⁴ y Q son como se ha definido anteriormente en el presente documento; y opcionalmente:

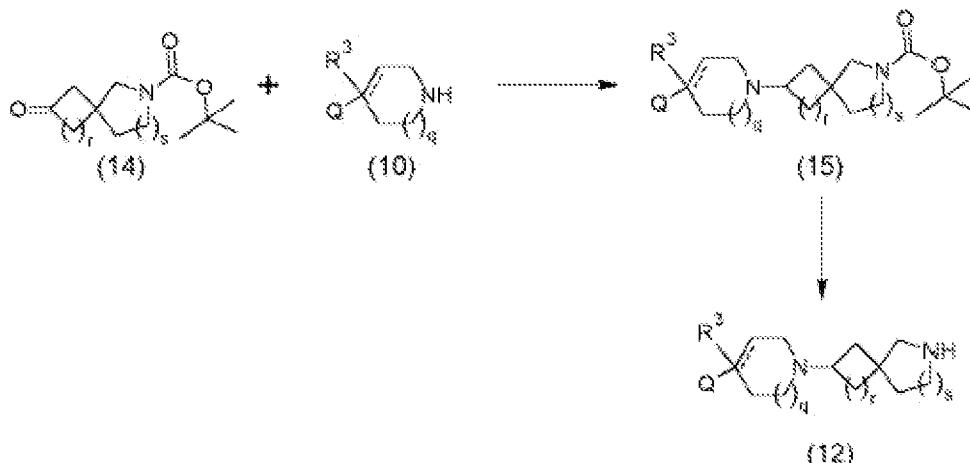
- 25 (D) la conversión de un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1), respectivamente.

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

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

Los compuestos intermedios de la fórmula (12) se pueden preparar mediante las series de reacciones mostradas en el Esquema 1 respectivamente a continuación.

5

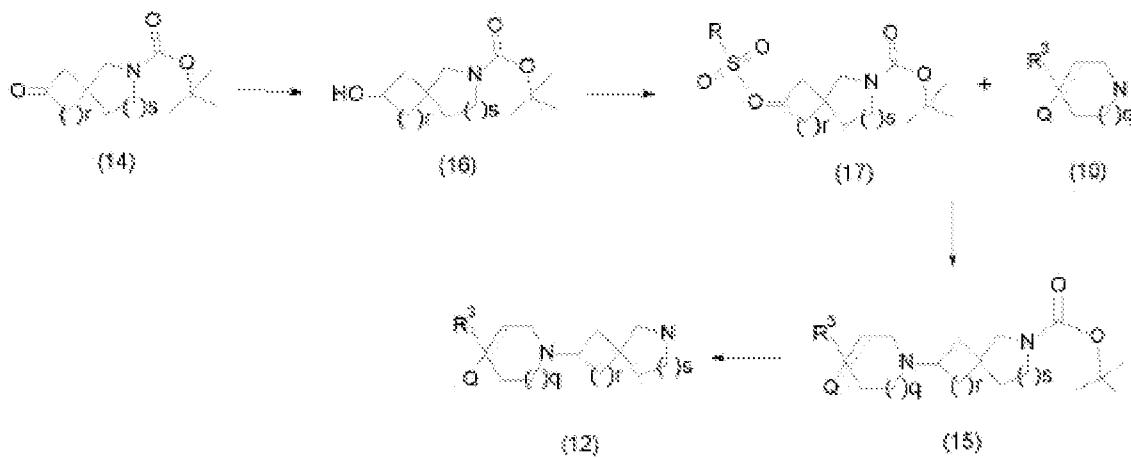


Esquema 1

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

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

20



Esquema 2

- 25 En el Esquema 2, la espirocetona protegida por Boc (14) se reduce al alcohol (16) utilizando borohidruro de sodio en metanol. El alcohol (16) luego se activa como el éster sulfónico (17, R = metilo, trifluorometilo o 4-metilfenilo) utilizando 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 nucleofílica que normalmente se lleva a cabo con calentamiento suave (por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C) ya sea puro, sin solvente, o en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilacetamida para dar el compuesto (15) que luego se desprotege por la eliminación del grupo Boc mediante tratamiento con ácido (por ejemplo ácido trifluoroacético en diclorometano) para dar el compuesto (12).
- 30

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

5 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 sobre la molécula. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores y métodos para proteger y desproteger grupos funcionales en Protective Groups in Organic Synthesis (T. Greene and P. Wuts; 3^a edición; John Wiley and Sons, 1999).

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

Formulaciones farmacéuticas

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

20 De acuerdo con lo anterior, también se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (1) como se describe en el presente documento junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización, la composición es una composición de comprimido.

30 En otra realización, la composición es una composición en cápsula.

35 El excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar entre, por ejemplo, portadores (por ejemplo, un portador sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como rellenos o agentes espesantes; y diluyentes líquidos tales como solventes y cosolventes), agentes de granulación, aglutinantes, coadyuvantes de flujo, agentes de recubrimiento, agentes de control de liberación (por ejemplo, polímeros o ceras retardantes o retardadores de liberación), agentes aglutinantes, disgregantes, agentes tamponantes, lubricantes, conservantes, agentes antifúngicos y antibacterianos antioxidantes, agentes tamponantes, agentes de ajuste de tonicidad, agentes espesantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes enmascaradores del sabor, estabilizadores o cualquier otro excipiente utilizado convencionalmente en 40 composiciones farmacéuticas.

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

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

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

55 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos (recubiertos o sin recubrir), cápsulas (de cubierta dura o blanda), comprimidos oblongos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

60 Las composiciones de comprimidos pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o portador inerte, tal como azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o un derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener dichos ingredientes estándar como agentes aglutinantes y granulantes tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros entrecruzados hinchables tales como carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponantes 65

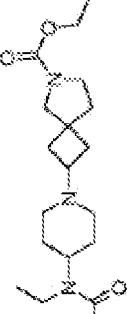
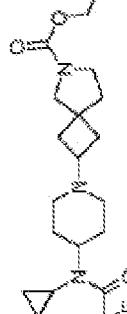
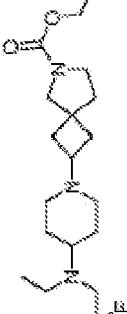
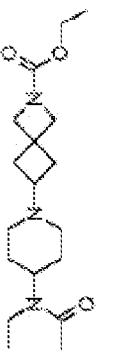
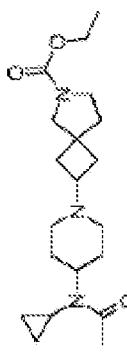
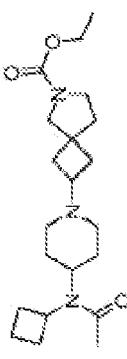
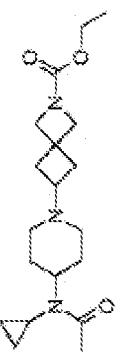
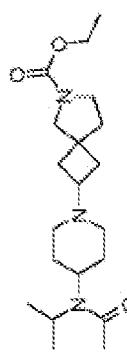
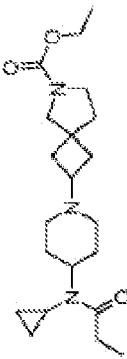
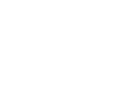
(por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no es necesario discutirlos en detalle en el presente documento.

- 5 Los comprimidos se pueden diseñar para liberar el fármaco al entrar en contacto con los fluidos del estómago (comprimidos de liberación inmediata) o para liberarlos de forma controlada (comprimidos de liberación controlada) durante un período de tiempo prolongado o con una región específica del tracto GI.
- 10 Las composiciones farmacéuticas comprenden normalmente desde aproximadamente 1 % (p/p) hasta aproximadamente 95 %, preferiblemente % (p/p) de ingrediente activo y desde 99 % (p/p) hasta 5 % (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, cómo se definió anteriormente) o combinación de dichos excipientes. Preferiblemente, las composiciones comprenden desde aproximadamente 20 % (p/p) hasta aproximadamente 90 % (p/p) de ingrediente activo y desde 80 % (p/p) hasta 10 % de un excipiente farmacéutico o combinación de excipientes. Las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 95 %, preferiblemente desde aproximadamente 20 % hasta aproximadamente 90 % de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en forma de ampollas, frascos, supositorios, jeringas precargadas, grageas, polvos, comprimidos o cápsulas.
- 15
- 20 Los comprimidos y cápsulas pueden contener, por ejemplo, 0-20 % de desintegrantes, 0-5 % de lubricantes, 0-5 % de coadyuvantes de flujo y/o 0-99 % (p/p) de rellenos/o agentes espesantes (dependiendo de la dosis de fármaco). También pueden contener 0-10 % (p/p) de aglutinantes poliméricos, 0-5 % (p/p) de antioxidantes, 0-5 % (p/p) de pigmentos. Además los comprimidos de liberación lenta contendrán normalmente 0-99 % (p/p) de polímeros que controlan la liberación (por ejemplo, retardadores) (dependiendo de la dosis). Las capas de película del comprimido o cápsula contienen normalmente 0-10 % (p/p) de polímeros, 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o 0-2 % (p/p) de plastificantes.
- 25
- 30 Las formulaciones parenterales contienen normalmente 0-20 % (p/p) de tampones, 0-50 % (p/p) de cosolventes y/o 0-99 % (p/p) de Agua para Inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si se seca por congelación). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99 % (p/p) de aceites.
- 35 Los compuestos de la fórmula (1) generalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y, como tales, contendrán normalmente suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica.
- 40
- 45 El compuesto activo se administrará a un paciente en necesidad del mismo (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (cantidad eficaz). Las cantidades precisas de compuesto administradas pueden ser determinadas por un médico supervisor de acuerdo con procedimientos estándar.

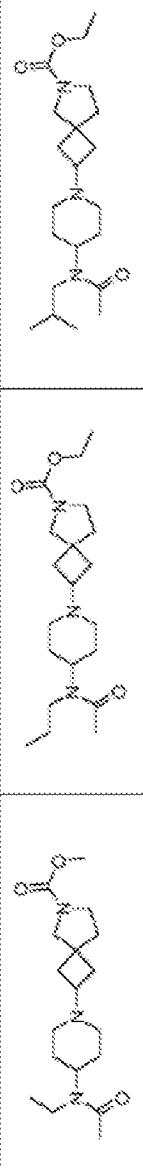
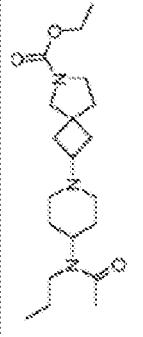
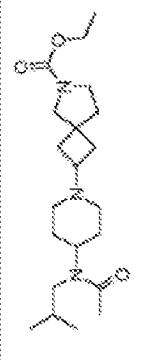
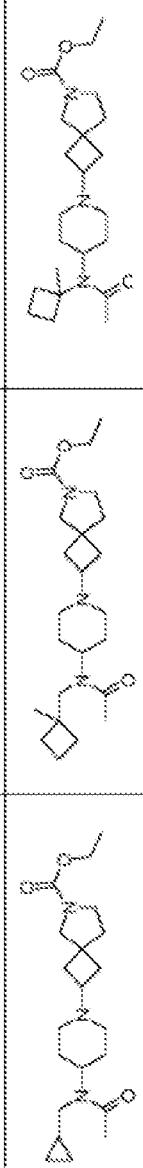
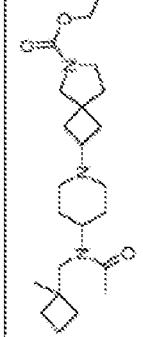
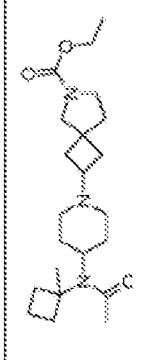
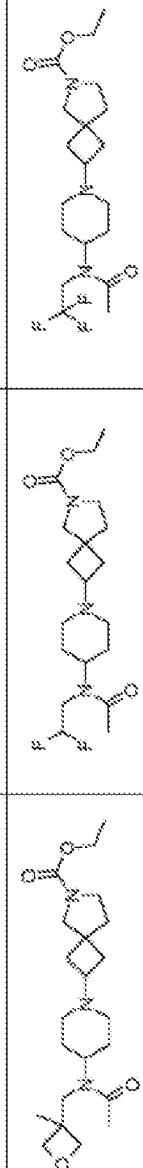
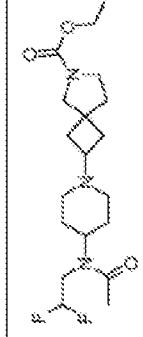
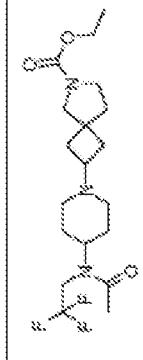
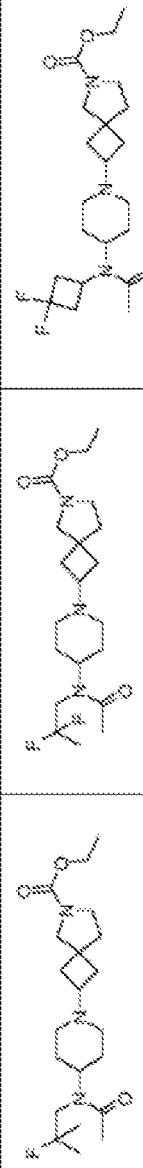
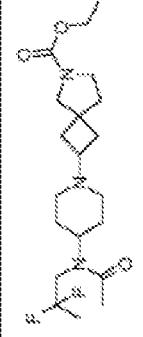
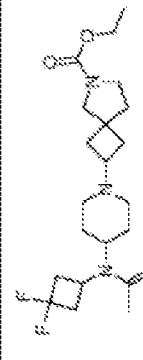
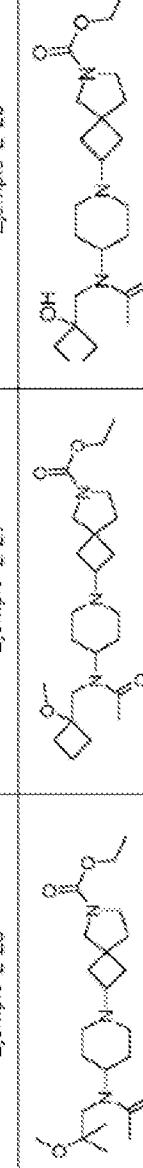
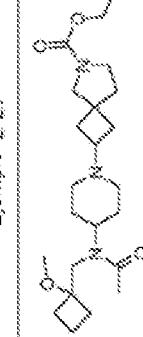
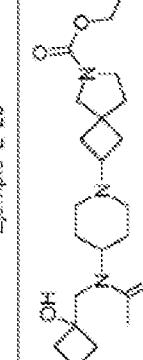
Ejemplos

- 50 La divulgación se ilustrará ahora, pero no se limitará, por referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos.
- 55 Ejemplos 1-1 A 3-3
- 55 Se han preparado los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 3-3 mostrados en la Tabla 1 a continuación. Sus propiedades de RMN y LCMS y los métodos utilizados para prepararlos se establecen en la Tabla 3.

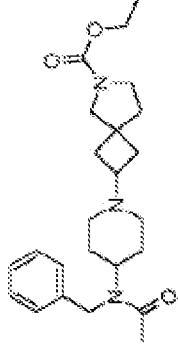
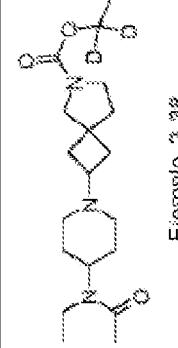
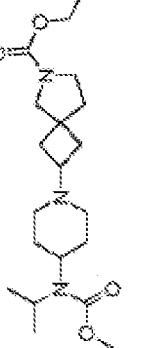
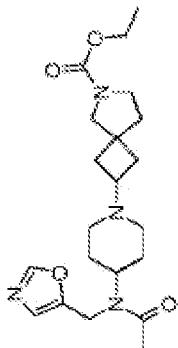
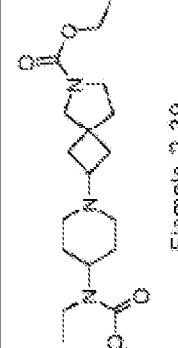
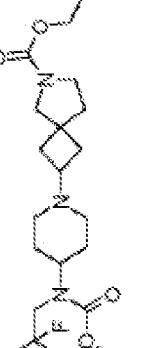
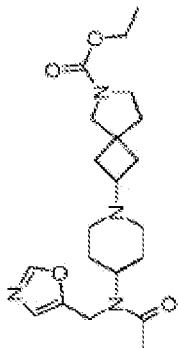
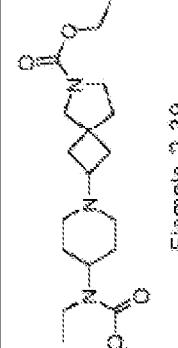
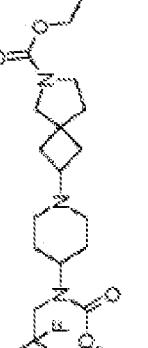
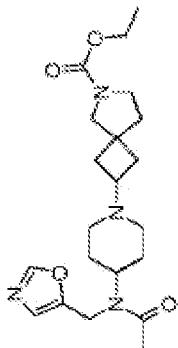
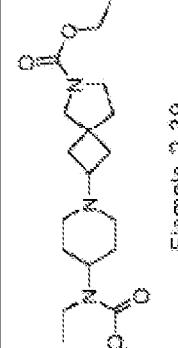
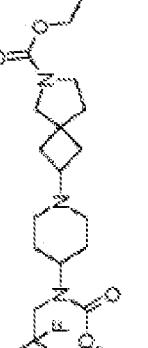
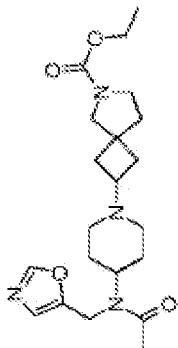
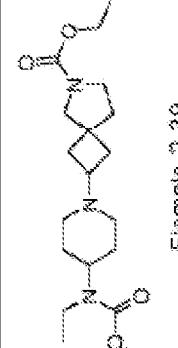
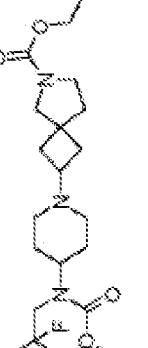
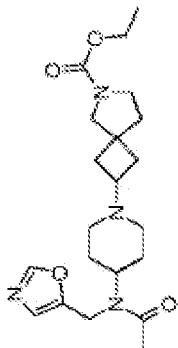
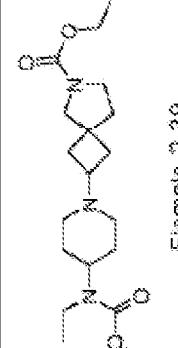
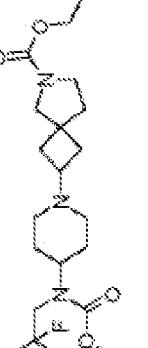
Tabla 1

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

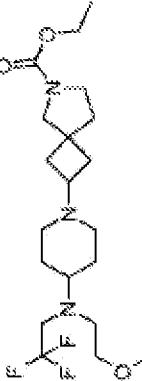
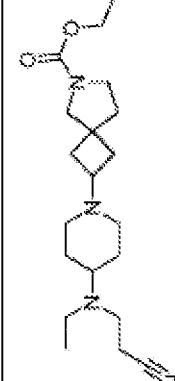
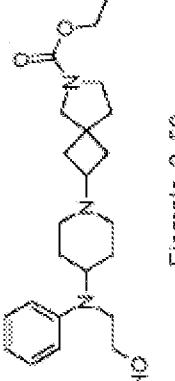
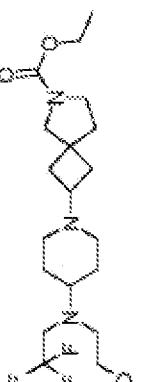
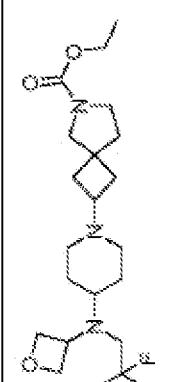
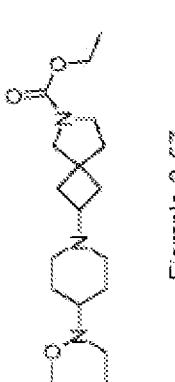
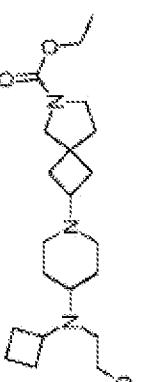
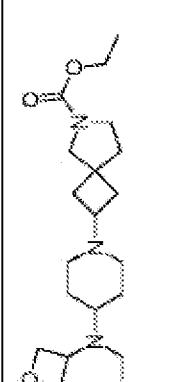
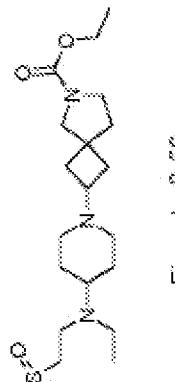
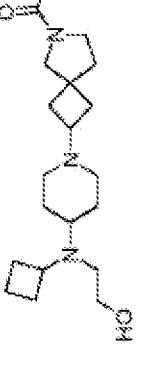
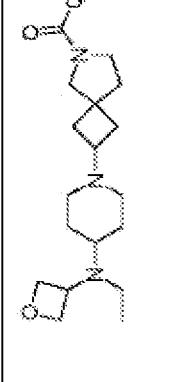
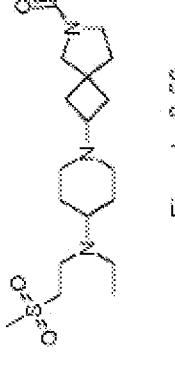
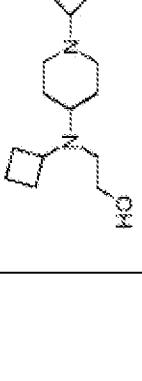
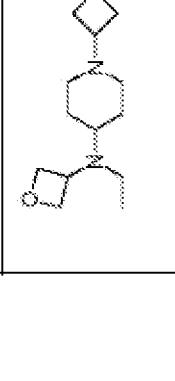
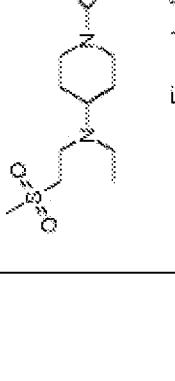
(Continuación)

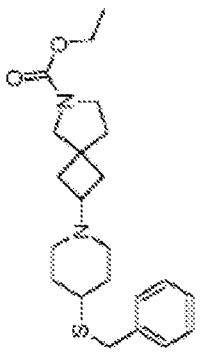
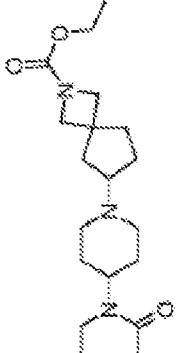
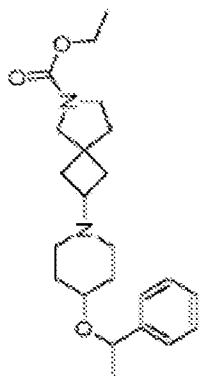
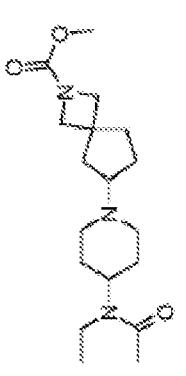
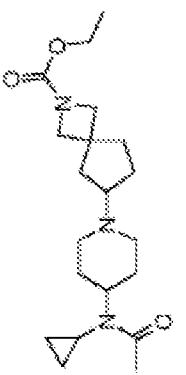
	Ejemplo 2-17
	Ejemplo 2-18
	Ejemplo 2-19
	Ejemplo 2-20
	Ejemplo 2-21
	Ejemplo 2-22
	Ejemplo 2-23
	Ejemplo 2-24
	Ejemplo 2-25
	Ejemplo 2-26
	Ejemplo 2-27
	Ejemplo 2-28
	Ejemplo 2-29
	Ejemplo 2-30
	Ejemplo 2-31

(Continuación)

Ejemplo 2-32	Ejemplo 2-33	Ejemplo 2-34
		
Ejemplo 2-35	Ejemplo 2-36	Ejemplo 2-37
		
Ejemplo 2-38	Ejemplo 2-39	Ejemplo 2-40
		
Ejemplo 2-41	Ejemplo 2-42	Ejemplo 2-43
		
Ejemplo 2-44	Ejemplo 2-45	Ejemplo 2-46
		
Ejemplo 2-47	Ejemplo 2-48	Ejemplo 2-49
		

(Continuación)

		
Ejemplo 2-50	Ejemplo 2-51	Ejemplo 2-52
		
Ejemplo 2-53	Ejemplo 2-54	Ejemplo 2-55
		
Ejemplo 2-56	Ejemplo 2-57	Ejemplo 2-58
		
Ejemplo 2-59	Ejemplo 2-60	Ejemplo 2-61
		
Ejemplo 2-62	Ejemplo 2-63	Ejemplo 2-64

(Continuación)	 Ejemplo 2-87	 Ejemplo 3-3
 Ejemplo 2-88	 Ejemplo 3-2	 Ejemplo 3-1
(*) Ejemplo de referencia		

Procedimientos generales

- 5 Cuando no se incluyen rutas preparativas, el intermedio relevante está disponible comercialmente. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente (TA) se refiere a aproximadamente 20-27 °C. Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker o Jeol. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir valores (δ :). Las siguientes abreviaturas se utilizan para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, br = amplio, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, quint = quinteto, td = triplete de dobles, tt = triplete de triples, qd = cuarteto de dobles, ddd = doblete de doblete de dobles, ddt = doblete de doblete de triples, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento se enumeran como
- 10

ES 2 980 578 T3

valores J, medidos en Hz. Los resultados de la RMN y la espectroscopia de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos de fondo. La cromatografía se refiere a la cromatografía en columna realizada utilizando gel de sílice de malla 60-120 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía flash). La TLC para monitorizar reacciones se refiere a la ejecución de TLC utilizando 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 llevaron a cabo normalmente utilizando condiciones de electropulverización como se especifica para cada compuesto en las siguientes condiciones:

Método LCMS C

Instrumentos: Agilent 1260 Infinity LC con Detector de Matriz de Diodos, Agilent 6120B Single Quadrupole MS con Fuente APIES; Columna: Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrómetros, 2.0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: Método: 0.00/5, 2.00/95, 2.50/95, 2.60/5, 3.00/5; Solventes: solvente A = 2.5 L de H₂O + 2.5 ml de (NH₃ al 28 % en H₂O); solvente 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 190 a 400 nM; temperatura de columna 40 °C; Índice de fluidez 1.5 ml/min.

Métodos LCMS D y E

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)/solvente D en C (%)]: Método D: 0.00/2, 0.10/2, 2.50/95, 3.50/95 o Método E: 0.00/2, 0.10/2, 8.40/95, 10.00/95; Solventes: solvente C = 2.5 L de H₂O + 2.5 ml de amoniaco al 28 % en solución de H₂O; solvente D = 2.5 L de MeCN + 135 ml de H₂O + 2.5 ml de amoniaco al 28 % en solución de H₂O; Volumen de inyección 1 µl; detección UV 230 a 400 nM; Detección de masa 130 a 800 AMU (electropulverización +ve y -ve); temperatura de columna 45 °C; Índice de fluidez 1.5 ml/min.

Método LCMS F

Instrumentos: Clase H Waters Acquity, Matriz de Fotodiodos, Detector SQ; Columna: BEH C18, 1.7 micrómetros, 2.1 x 50 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0.00/5, 0.40/5, 0.8/35, 1.20/55, 2.50/100, 3.30/100 4.00/5; Solventes: solvente A = acetato de amonio 5 mM y ácido fórmico al 0.1 % en H₂O; solvente B = ácido fórmico al 0.1 % en MeCN; Volumen de inyección 2 µl; detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa 100 a 1200 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Índice de fluidez 0.5 ml/min.

Método LCMS H

Instrumentos: Waters 2695, Matriz de Fotodiodos, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 5 micrómetros, 150 x 4.6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0.00/100, 7.00/50, 9.00/0, 11.00/0, 11.01/100, 12.00/100; Solventes: solvente A = amoniaco al 0.1 % en H₂O; solvente B = amoniaco al 0.1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µl; detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Índice de fluidez 1.0 ml/min.

Método LCMS I

Instrumentos: Waters 2695, Matriz de Fotodiodos, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 3.5 micrómetros, 150 x 4.6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0.00/5, 5.00/90, 5.80/95, 10/95; Solventes: solvente A = amoniaco al 0.1 % en H₂O; solvente B = amoniaco al 0.1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µl; detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización v); columna a temperatura ambiente; Índice de fluidez 1.0 ml/min.

Método LCMS K

Instrumentos: Waters 2695, Matriz de Fotodiodos, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 3.5 micrómetros, 50 x 4.6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B in A (%)]: 0.01/0, 0.20/0, 5.00/90, 5.80/95, 7.20/95, 7.21/100, 10.00/100; Solventes: solvente A = amoniaco al 0.1 % en H₂O; solvente B = amoniaco al 0.1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µl; detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Índice de fluidez 1.0 ml/min.

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

Abreviaturas

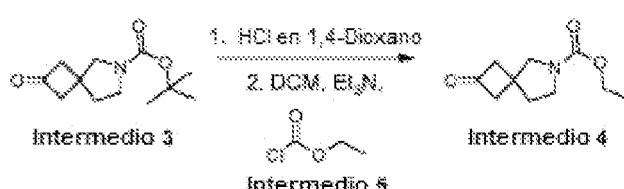
AcOH	= ácido acético
CDI	= 1,1'-carbonildiimidazol
D	= día(s)
DAST	= trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE	= dicloroetano
DCM	= diclorometano
DIPEA	= diisopropiletilamina
DIAD	= azodicarboxilato de diisopropilo
DMF	= dimetilformamida
DMP	= periodinano de Dess-Martin
DMSO	= dimetilsulfóxido
ES	= ionización por electropulverización
EtOAc	= acetato de etilo
h	= hora(s)
HATU	= 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5b]piridinio
HPLC	= cromatografía líquida de alta resolución
LC	= cromatografía líquida
LiAlH ₄ /LAH	= hidruro de litio y aluminio
MeCN	= acetonitrilo
MeOH	= metanol
Min	= minuto(s)
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 en capa fina

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

5 Los compuestos finales se nombran utilizando el paquete de software ACD/ChemSketch Versión 12. Los intermedios y reactivos se nombran utilizando el paquete de software ACD/ChemSketch Versión 12 o se mencionan utilizando su nombre común como se encuentra normalmente en los catálogos de proveedores, etc. Procedimientos sintéticos generales para los intermedios

10 Ruta 1

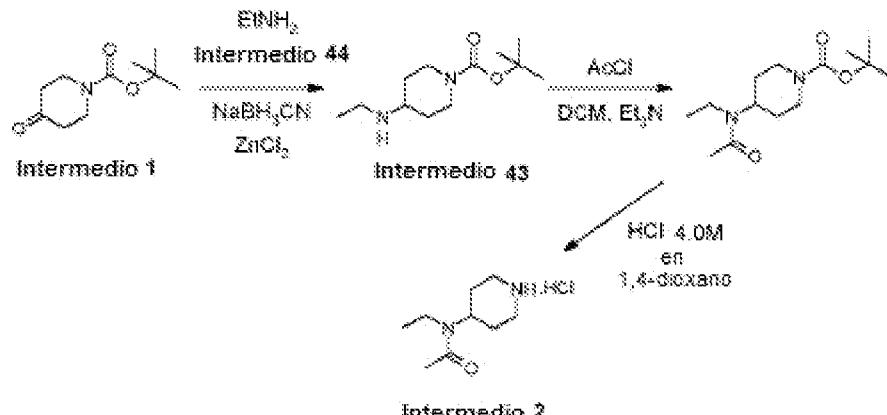
Procedimiento para la preparación del Intermedio 4, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



15 Se agregó en forma de porciones el Intermedio 3, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (3.37 g, 15 mmol) a cloruro de hidrógeno (solución de dioxano al 4 M, 50 ml, 200 mmol). Precaución: efervescencia. Después de 24 h, la reacción se concentró en vacío y el sólido residual se disolvió en una mezcla de Et₃N (4.18 ml, 30 mmol) y DCM (66 ml). Al finalizar la disolución, la solución se enfrió inmediatamente a 0 °C, luego Intermedio 5, se agregó en forma de gotas carbonocloridato de etilo (1.57 ml, 16 mmol). Después de 18 h, la mezcla se vertió en DCM (100 ml) y NaHCO₃ (ac.) (100 ml) y se extrajo con DCM (2 X 100 ml). Las capas orgánicas se recolectaron, se lavaron con solución salina (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, luego se purificó el residuo después de la evaporación mediante chromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 100 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 ml por min, gradiente MeOH al 0 % a 4 % en DCM]) para dar el Intermedio 4, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como un aceite (2.47 g, 83 %). Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 2

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 2, clorhidrato de N-etil-N-(piperidin-4-il)acetamida



5 Al Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 15.1 mmol) en MeOH (40 ml) se agregó el Intermedio 44, etanamina (12.6 ml, 25.1 mmol, 2 M en THF), Et₃N (4.2 ml, 30.3 mmol) y ZnCl₂ (0.1 g, 0.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 h. Se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (1.2 g, 19.6 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (250 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 200 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, EtOAc al 10 a 30 % en hexano) para dar el Intermedio 43, 4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 88 %) como una goma.

15 Los datos para el Intermedio 43 están en la Tabla 2.

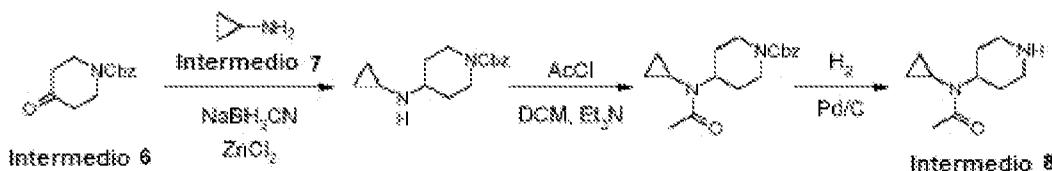
20 Al Intermedio 43, 4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.20 g, 0.9 mmol) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (0.15 ml, 1.1 mmol) en forma de gotas y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se agregó en forma de gotas cloruro de acetilo (0.09 g, 1.1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 8 h antes de la eliminación de los solventes en vacío. El residuo se sometió a partición entre H₂O (120 ml) y EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, MeOH al 0.5 a 1.0 % en DCM) para dar 4-[acetil(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.15 g, 63 %) como un líquido.

25 LCMS (Método I): m/z 271 [M+H]⁺ (ES⁺), a 3.79 min, activo para UV.

30 A 4-[acetil(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.20 g, 0.7 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (5 ml) en forma de gotas y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo (3 x 5 ml) para dar el Intermedio 2, sal de clorhidrato de N-etil-N-(piperidin-4-il)acetamida (0.15 g, 100 %) como un sólido.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2. Ruta 3

35 Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 8, N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)acetamida

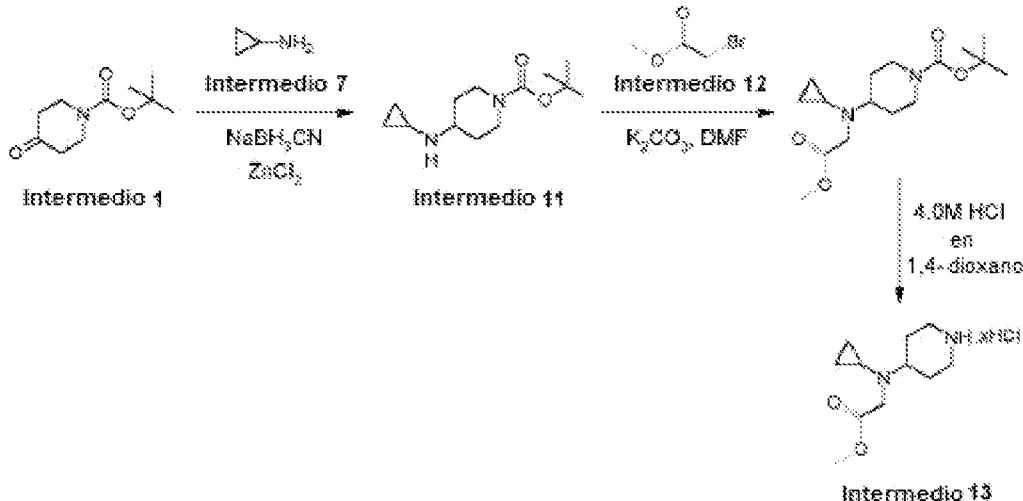


40 Se disolvieron el Intermedio 7, ciclopropanamina (1.2 g, 21.5 mmol), el Intermedio 6, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (5.0 g, 21.5 mmol), y cloruro de zinc (0.15 g, 1.1 mmol) en MeOH (15 ml) y se calentaron a 50- 60 °C durante 3 h bajo N₂. La mezcla luego se enfrió a 0- 10 °C antes de adición en forma de porción de NaCNBH₃ (1.8 g, 27.9 mmol) y agitación adicional a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (15 ml) y EtOAc (25 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para producir 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (4.0 g, 68 %) como una goma.

- LCMS (Método F): m/z 275 [M+H]⁺ (ES⁺), a 1.60 min, activo para UV A 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (2.5 g, 9.1 mmol) en DCM (10 ml) enfriado a 0-5 °C se agregó Et₃N (1.8 g, 18.2 mmol) y cloruro de acetilo (0.9 g, 11.9 mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (15 ml) y DCM (25 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para producir 4-[acetil(ciclopropil)amino]piperidina-1-carboxilato de bencilo (2.0 g, 70 %) como una goma, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método I): m/z 317 [M+H]⁺ (ES⁺), a 4.17 min, activo para UV
- 5 A 4-[acetil(ciclopropil)amino]piperidina-1-carboxilato de bencilo (2.0 g, 6.3 mmol) en MeOH (15 ml) se agregó Pd/C al % (0.2 g) a TA y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de gas H₂ (10 kg de presión) durante 16 h a TA. La mezcla de reacción luego se filtró a través de Celita y el solvente se eliminó del filtrado en vacío para producir el Intermedio 8, N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)acetamida (1.0 g, 86 %) como una goma, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 15 Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 4

- 20 Procedimiento típico para la preparación de aminas sustituidas con un éster colgante, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 13, clorhidrato de [ciclopropil(piperidin-4-il)amino]acetato de metilo



- 25 Al Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.0 g, 25.1 mmol) en MeOH (40 ml) se agregó el Intermedio

30 7, ciclopropanamina (1.4 g, 25.1 mmol), Et₃N (10.0 ml, 75.3 mmol) y ZnCl₂ (0.3 g, 2.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 h, luego se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (4.8 g, 75.3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se sometió a partición entre H₂O (250 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 200 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, EtOAc al 10 % a 30 % en hexano) para dar el Intermedio 40 11, 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.3 g, 88 %) como una goma.

- 35 35 Los datos para el Intermedio 11 están en la Tabla 2.

40 Se disolvió el Intermedio 11, 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.25 mmol) en DMF (10 ml) y se agregó K₂CO₃ (517 mg, 3.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h, luego se agregó en forma de gotas el Intermedio 12, bromoacetato de metilo (229 mg, 1.50 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 8 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, MeOH al 0.5 % a 1.0 % en DCM) para dar 4-[ciclopropil(2-metoxi-2-oxoetyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 80 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 313 [M+H]⁺ (ES⁺), a 4.85 min, activo para UV

45 Se disolvió 4-[ciclopropil(2-metoxi-2-oxoetyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0.96 mmol) en 1,4-

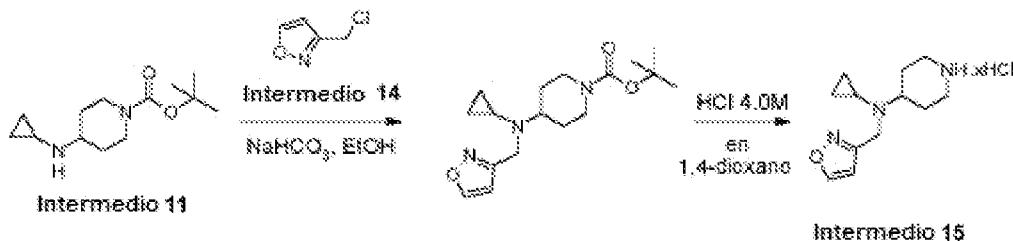
dioxano (5 ml) y se agregó en forma de gotas HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo (3 x 5 ml) para dar el Intermedio 13, sal de clorhidrato de [ciclopropil(piperidin-4-il)amino]acetato de metilo (210 mg, 85 %) 10 como un sólido.

5

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 5

- 10 Procedimiento típico para la preparación de aminas sustituidas con un grupo arilmethyl, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 15, clorhidrato de N-ciclopropil-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)piperidin-4-amina

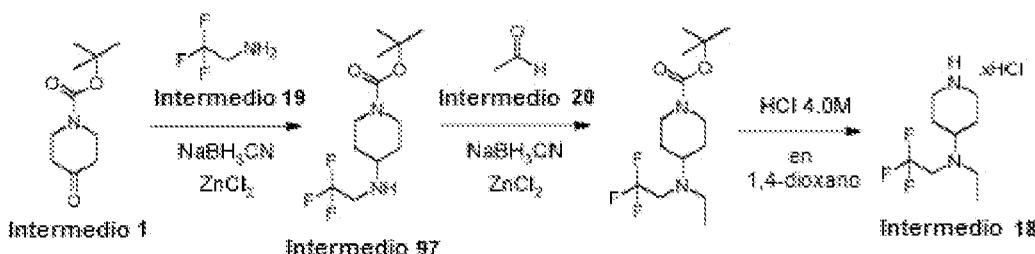


- 15 Se disolvió el Intermedio 11, 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.83 mmol) en etanol (10 ml) y se agregó bicarbonato de sodio (200 mg, 2.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó en forma de gotas el Intermedio 14, 3-(clorometil)-1,2-oxazol (97 mg, 0.83 mmol) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y los solventes se eliminaron en vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía de columna (alúmina activada básica normal, MeOH al 0.5 % a 1.0 % en DCM) para dar 4[ciclopropil(1,2-oxazol-3-ilmetil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 58 %) como un líquido. LCMS (Método I): m/z 322 [M+H]⁺ (ES⁺), a 4.92 min, activo para UV
- 20
- 25
- 30

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 6 40

- 35 Procedimiento típico para la preparación de aminas sustituidas con dos grupos alquilo, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 18, clorhidrato de N-etil-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina



- 40 Al Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.5 mmol) como una solución en MeOH (10 ml) se agregó el Intermedio 19, 2,2,2-trifluoroetanamina (273 mg, 2.8 mmol), trietilamina (1.0 ml, 7.5 mmol) y ZnCl₂ (34 mg, 0.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 h. Luego se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (475 mg, 7.5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (120 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 120 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía de columna (alúmina activada básica normal, MeOH al 0.5 % a 1.0 % en DCM) para dar el Intermedio 97, 4-[2,2,2-trifluoroethylamino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 49 %) como una goma.
- 45

Los datos para el Intermedio 97 están en la Tabla 2.

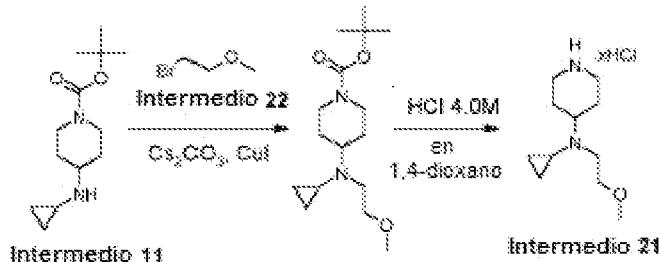
Al Intermedio 97, 4-[*(2,2,2-trifluoroethyl)amino*]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.1 mmol) como una solución en MeOH (10 ml) se agregó el Intermedio 20, acetaldehído (69 mg, 1.6 mmol), trietilamina (0.4 ml, 3.2 mmol) y ZnCl₂ (14 mg, 0.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 7 h. La mezcla se dejó enfriar a TA antes de la adición de NaBH₃CN (201 mg, 3.2 mmol) en forma de porciones. La mezcla se agitó a 25 °C durante 17 h, luego el solvente se eliminó en vacío. El residuo se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (120 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 120 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, a 10 MeOH al 0.5 % a 3 % en DCM) para dar 4-[*ethyl(2,2,2-trifluoroethyl)amino*]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 85 %) como una goma.

LCMS (Método I): m/z 311 [M+H]⁺ (ES⁺), a 5.65 min, activo para UV A 4-[*ethyl(2,2,2-trifluoroethyl)amino*]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0.7 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (5 ml) en forma de gotas y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se purificó mediante trituración con éter (3 x 5 ml) para dar el Intermedio 18, sal de clorhidrato de N-*ethyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina* (164 mg, 94 %) como un sólido. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 7

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 21, 30 clorhidrato de N-ciclopropil- N-(2-metoxietil)piperidin-4-amina

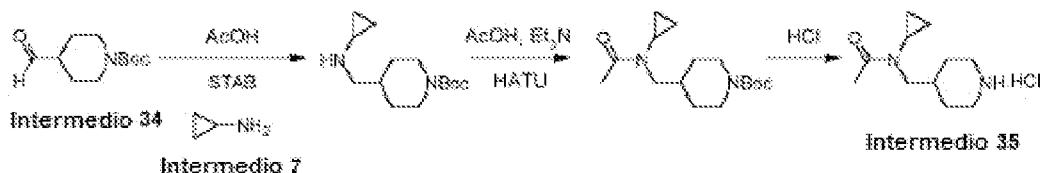
25



A una solución del Intermedio 11, 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.50 g, 2.1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se agregó Cs₂CO₃ (2.03 g, 6.2 mmol) y Cul (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 30 1 h. Luego se agregó en forma de gotas el Intermedio 22, 1-bromo-2-metoxietano (0.43 g, 3.1 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 75 °C durante 70 h. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (120 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 120 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, MeOH al 0.5 % en DCM) para dar 4-[ciclopropil(2-metoxietil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.27 g, 44 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 299 [M+H]⁺ (ES⁺), a 4.81 min, activo para UV

A una solución de 4-[ciclopropil(2-metoxietil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.27 g, 0.9 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (5 ml) en forma de gotas y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó al triturar con éter (3 x 5 ml) para dar el Intermedio 21, sal de clorhidrato de N-ciclopropil-N-(2-metoxietil)piperidin-4-amina (0.17 g, 81 %) como un sólido. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2. Ruta 8

45 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 35, clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida



50 Al Intermedio 34, 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (427 mg, 2.0 mmol) y al Intermedio 7, ciclopropanamina (114 mg, 2.0 mmol) como una solución en DCM (10 ml) a TA se agregó AcOH (0.23 ml, 4.0 mmol). La mezcla se agitó

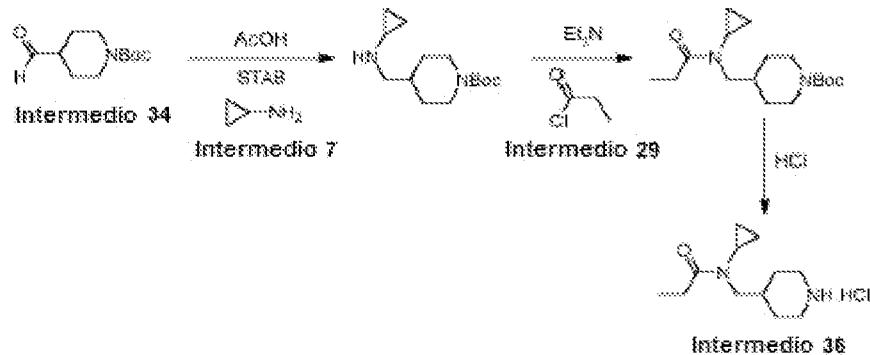
durante 3 h luego se agregó STAB (1.06 g, 5.0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con la adición de NaHCO_3 ac. sat. (20 ml). Se agregó Na_2CO_3 sólido para asegurar que la capa acuosa fuera básica, luego la mezcla de reacción se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y los solventes se eliminaron en vacío para dar 4-[ciclopropilamino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (se asume el 100 %) que se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS (Método C): m/z 255 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+), a 1.38 min, activo para UV.

A una solución de 4-[ciclopropilamino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (se asume 2.0 mmol) en DCM (10 ml) se agregó Et_3N (1.12 ml, 8.0 mmol), HATU (914 mg, 2.4 mmol) y AcOH (0.23 ml, 4.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se apagó con la adición de NaHCO_3 ac. sat. (20 ml) y se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y los solventes se eliminaron en vacío para dar 4-[acetil(ciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (se asume el 100 %) que se utilizó directamente sin purificación adicional.

LCMS (Método C): m/z 319 ($\text{M}+\text{Na})^+$ (ES^+), a 1.26 min, activo para UV. A una suspensión de 4-[acetil(ciclopropil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (se asume 2.0 mmol) en DCM (10 ml) se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (2.5 ml, 10.0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Los solventes se eliminaron en vacío para dar el Intermedio 35, sal de clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida (se asume 2.0 mmol) como un sólido que se utilizó sin purificación adicional. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 9

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 36, 30 clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-ilmetil)propanamida



A una solución del Intermedio 34, 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.43 g, 2.0 mmol) y del Intermedio 7, ciclopropanamina (0.11 g, 2.0 mmol) en DCM (10 ml) a TA se agregó AcOH (0.23 ml, 4.0 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h. Se agregó STAB (1.06 g, 5.0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con la adición de NaHCO_3 ac. sat. (20 ml), luego se agregó Na_2CO_3 sólido para asegurar que la capa acuosa fuera básica. La mezcla se extrajo con DCM (4 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y los solventes se eliminaron en vacío para dar 4-[ciclopropilamino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (se asume el 100 %) que se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS (Método C): m/z 255 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+), a 1.38 min, activo para UV.

A una solución de 4-[ciclopropilamino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (se asume 2.0 mmol) en DCM (10 ml), se agregaron Et_3N (1.12 ml, 8.0 mmol) y el Intermedio 29, cloruro de propanoil (0.26 ml, 3.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se apagó con la adición de NaHCO_3 ac. sat. (20 ml) y se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y los solventes se eliminaron en vacío para dar 4-[ciclopropil(propanoil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato crudo de terc-butilo (se asume el 100 %) que se utilizó directamente sin purificación adicional.

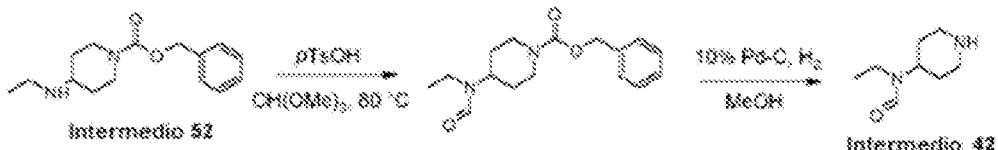
LCMS (Método C): m/z 333 ($\text{M}+\text{Na})^+$ (ES^+), a 1.39 min, activo para UV.

A una suspensión de 4-[ciclopropil(propanoil)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (se asume 2.0 mmol) en DCM (10 ml), se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (2.5 ml, 10.0 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Los solventes se eliminaron en vacío para dar el Intermedio 36, sal de clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-ilmetil)propanamida, (se asume el 100 %) como un sólido que se utilizó sin purificación adicional.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2. Ruta 10

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 42, N-

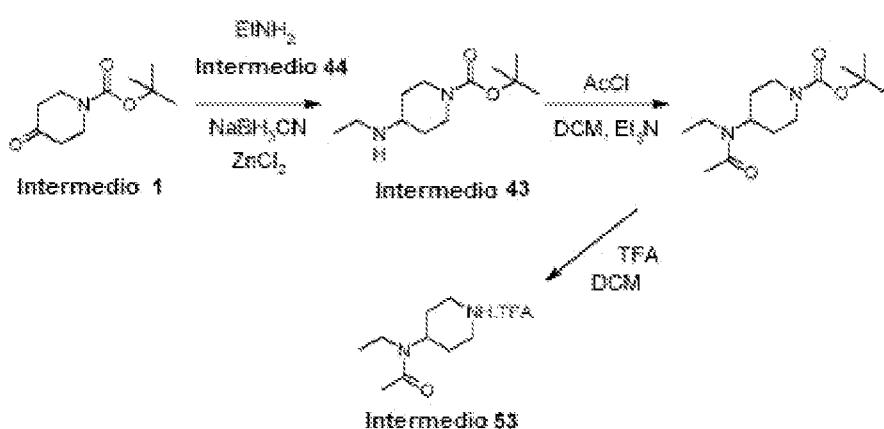
etil-N-(piperidin-4-il) formamida



5 Se disolvieron el Intermedio 52, 4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1.91 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (10 mg, 0.06 mmol) en ortoformiato de trietilo (3.3 ml, 19.84 mmol) a TA y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se apagó con HCl 0.1 N (30 ml) y se extrajo con MeOH al 10 % en DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ acuoso sat. (30 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El solvente se eliminó en vacío para dar 4-[etil(formil)amino]piperidina-1-carboxilato de bencilo crudo (400 mg, 100 %) como una goma, que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (Método F): m/z 291 [M+H]⁺ (ES⁺), a 1.86 min, activo para UV. Se disolvió 4-[etil(formil)amino]piperidina-1-carboxilato de bencilo (180 mg, 0.62 mmol) en MeOH (15 ml) y Pd/C al 10 % (50 % de humedad) (100 mg, 0.09 mmol) se agregó a TA bajo una atmósfera de nitrógeno. El sistema se purgó de nitrógeno y se colocó bajo gas de hidrógeno y se agitó a TA durante 16 h. El catalizador se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró en vacío para dar el Intermedio 42 crudo, N-etil-N-piperidin-4-ilformamida (100 mg, 100 %) como una goma.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 11 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se exemplifica por la preparación del Intermedio 53, trifluoroacetato de N-etyl-N-(piperidin-4-il)acetamida



Al Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 15.1 mmol) en MeOH (40 ml) se agregó el Intermedio 44, etanamina (2 M en THF, 12.6 ml, 25.1 mmol), Et₃N (4.2 ml, 30.3 mmol) y ZnCl₂ (0.1 g, 0.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 7 h. Se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (1.2 g, 19.6 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (250 ml) y EtOAc (200 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), el solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, EtOAc al 10 a 30 % en hexano) para dar el Intermedio 43, 4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g, 88 %) como una goma.

Los datos para el Intermedio 43 está en la Tabla 2.

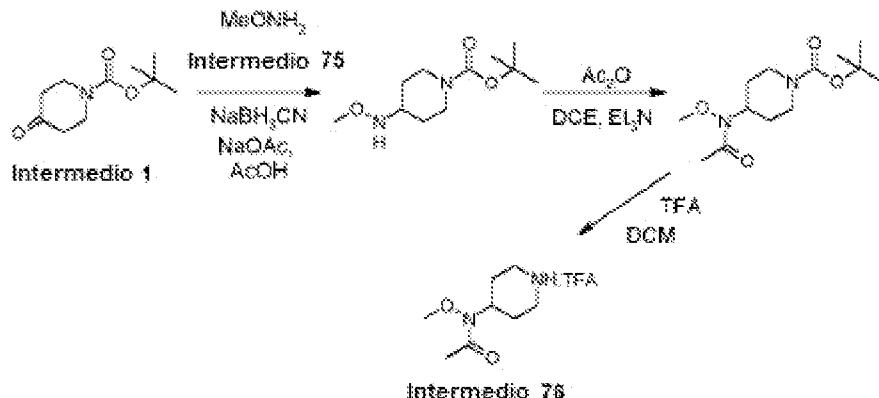
35 Al Intermedio 43, 4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.20 g, 0.9 mmol) en DCM (10 ml) se agregó trietilamina (0.15 ml, 1.1 mmol) en forma de gotas y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se agregó en forma de gotas cloruro de acetilo (0.09 g, 1.1 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 8 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, MeOH al 0.5 a 1.0 % en DCM) para dar 4-[acetil(etil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0.15 g, 63 %) como un líquido. LCMS (Método I): m/z 271 [M+H]⁺ (ES⁺), a 3.79 min, activo para UV.

A 4-[acetil(ethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1.66 mmol) en DCM (15 ml) se agregó ácido trifluoroacético (1.3 ml, 16.66 mmol) en forma de gotas a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante

16 h. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo (3 x 5 ml) para dar el Intermedio 53, sal de trifluoroacetato de N-ethyl-N-(piperidin-4-il)acetamida (450 mg, 100 %) como una goma.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 12 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 76, trifluoroacetato de N-metoxi-N-(piperidin-4-il)acetamida



Al Intermedio 75, O-metilhidroxilamina (0.5 g, 6.0 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó acetato de sodio (0.51 g, 6.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 minutos. Se agregaron el Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 5.0 mmol), AcOH (0.5 g, 8.8 mmol) y NaBH₃CN (0.3 g, 5.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 24 h, luego se sometió a partición entre H₂O (30 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y NaCl ac. sat. (20 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), el solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice en fase normal, EtOAc y hexanos) para dar 4-(metoxiamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 90 %) como un sólido. LCMS (Método F): m/z 231 [M+H]⁺ (ES)⁺, a 2.07 min, activo para UV.

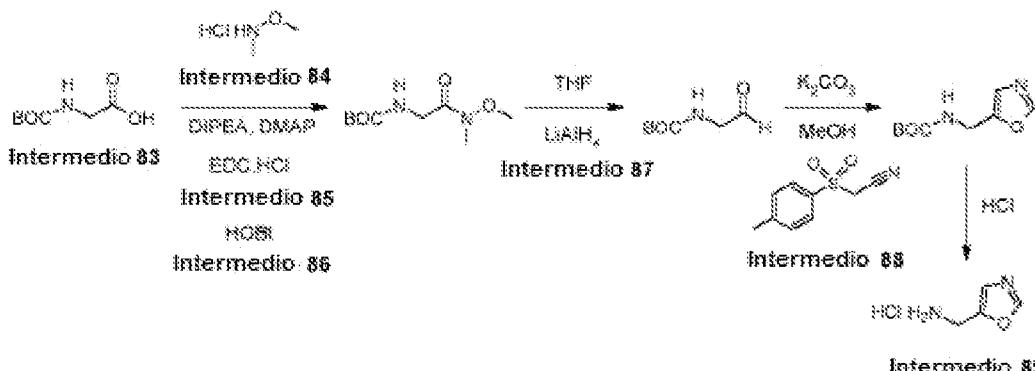
A una solución agitada de 4-(metoxiamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.52 mmol) en DCE (3 ml) se agregó Ac₂O (79 mg, 0.78 mmol) y Et₃N (0.1 ml, 0.78 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 50-60 °C durante 3 h, luego se sometió a partición entre H₂O (5 ml) y DCM (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 10 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y NaCl ac. sat. (30 ml), luego se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar 4-[acetil(metoxi)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (110 mg, 77 %) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método F): m/z 273 [M+H]⁺ (ES)⁺, a 2.02 min, activo para UV

A una solución agitada de 4-[acetil(metoxi)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0.40 mmol) en DCM (5 ml) se agregó TFA (2 ml) en forma de gotas a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 h. El solvente se eliminó en vacío y el residuo se secó mediante coevaporación de tolueno (x 3) para dar el Intermedio 76, sal de trifluoroacetato de N-metoxi-N-(piperidin-4-il)acetamida (120 mg, 100 %) como una goma que se utilizó sin purificación adicional.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 13

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 89, clorhidrato de 1-(1,3-oxazol-5-il)metanamina



Se disolvieron el Intermedio 83, ácido [(terc-butoxicarbonil)amino]acético (5.00 g, 28.5 mmol), DIPEA (14.75 g, 104 mmol) y el Intermedio 84, clorhidrato de N-metoximetanamina (5.60 g, 57.0 mmol) en DCM (100 ml) y DMF (100 ml) y se agregó el Intermedio 85, clorhidrato de EDC (6.56 g, 34.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a 5 0 °C durante 1 h, luego se agregaron en forma de porciones Intermedio 86, HOBT (4.63 g, 34.0 mmol) y DMAP (100 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (250 ml) y DCM (100 ml), y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, metanol al 0 a 3 % en DCM) para dar {2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetyl}carbamato de terc-butilo (4.50 g, 72 %) como un sólido. LCMS (Método F): m/z 219 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.77 min, activo para UV.

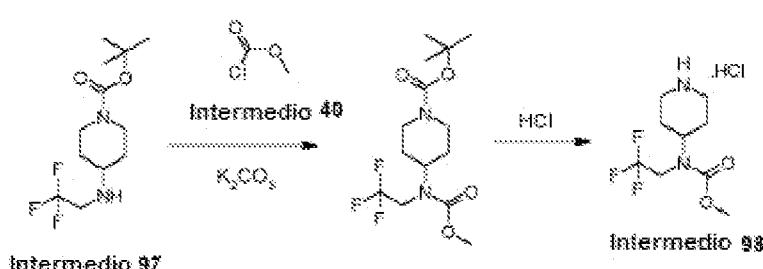
Se disolvió {2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetyl}carbamato de terc-butilo (4.50 g, 20.6 mmol), en THF(50.0 ml) y se agregó el Intermedio 87, hidruro de litio y aluminio (1.0 M en THF, 20.6 ml, 20.6 mmol) a -30 °C en forma de gotas. La mezcla se agitó durante 20 min a -30 °C, luego se agregó en forma de porciones exceso de sulfato de sodio decahidratado. La mezcla se agitó durante 30 min, luego se filtró a través de una almohadilla de Celita y el filtrado se concentró en vacío para dar (2-oxoetyl)carbamato de terc-butilo crudo (390 mg, 85 %) como una goma que se utilizó sin purificación adicional.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39 - 1.40 (m, 12 H), 2.46 - 2.47 (m, 3 H), 2.89 - 2.95 (m, 1 H), 3.05 - 3.12 (m, 1 H), 4.11 - 4.19 (m, 1 H). Se mezclaron (2-oxoetyl)carbamato de terc-butilo (3.00 g, 18.8 mmol), el Intermedio 88, isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo (5.52 g, 28.2 mmol) y K₂CO₃ (7.78 g, 56.4 mmol) en metanol (50 ml) y se agitaron a 0 °C durante 70 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (30 ml) y EtOAc (20 ml), y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, MeOH al 0 25 35 a 3 % en DCM) para dar (1,3-oxazol-5-ilmetil)carbamato de terc-butilo (900 mg, 24 %) como una goma. LCMS (Método F): m/z 199 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.72 min, activo para UV.

Se disolvió (1,3-oxazol-5-ilmetil)carbamato de terc-butilo (900 mg, 0.45 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y se agregó HCl 30 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se secó mediante coevaporación de éter de dietilo (5 ml) para dar el Intermedio 89, sal de clorhidrato de 1-(1,3-oxazol-5-il)metanamina (400 mg, 90 %) como una goma que se utilizó sin purificación adicional.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2. Ruta 14

35 Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 98, clorhidrato de piperidin-4-il(2,2,2-trifluoroethyl)carbamato de metilo



40 Se disolvió el Intermedio 97, 4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.06 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se agregó K₂CO₃ (450 mg, 3.19 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h luego se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma de gotas el Intermedio 40, carbonocloridato de metilo (0.12 ml, 1.59 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 8 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a

partición entre H₂O (120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía de columna (alúmina activada neutra normal, en EtOAc al 10 % a 15 % en hexano) para dar 10 4-[(metoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 92 %) como una goma.

5 LCMS (Método I): m/z 284 (M+H-56)⁺ (ES⁺), a 5.01 min, activo para UV.

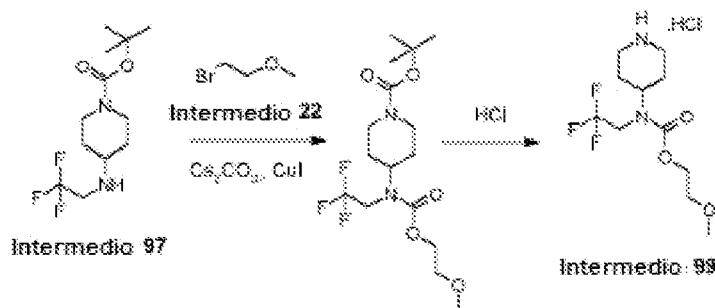
Se disolvió 4-[(metoxicarbonil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0.97 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se agregó en forma de gotas HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 8 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se trituró con éter de dietilo (3 x 3 ml) para dar el Intermedio 98, sal de clorhidrato de piperidin-4-il(2,2,2-trifluoroethyl)carbamato de metilo (210 mg, 90 %) como un sólido que se utilizó sin purificación adicional.

10 Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

15 Ruta 15

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 99, clorhidrato de piperidin-4-il(2,2,2-trifluoroethyl)carbamato de 2-metoxietilo

20



Se disolvió el Intermedio 97, 4-((2,2,2-trifluoroethyl)amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 3.50 mmol) en

25 DMF (15 ml), se agregaron Cs₂CO₃ (3.46 g, 10.6 mmol) y CuI (336 mg, 1.77 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 h luego se enfrió a 25 °C. Se agregó el Intermedio 22, 1-bromo-2-metoxietano (986 mg, 7.09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 7 días. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (180 ml) y EtOAc (120 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 120 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante chromatografía de columna (alúmina activada neutra normal, en EtOAc al 8 % en hexano) para dar 4-[(2-metoxietoxi)carbonil](2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 21 %) como una goma.

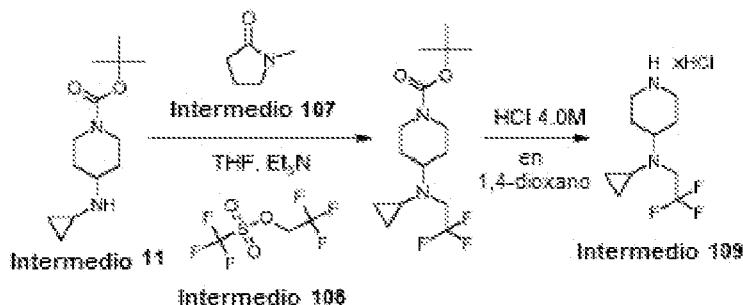
30 LCMS (Método I): m/z 329 (M+H-56)⁺ (ES⁺), a 4.90 min, activo para UV.

35 Se disolvió 4-[(2-metoxietoxi)carbonil](2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0.71 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se agregó en forma de gotas HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 8 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo (3 x 3 ml) para dar el Intermedio 99, sal de clorhidrato de piperidin-4-il(2,2,2-trifluoroethyl)carbamato de 2-metoxietilo (170 mg, 96 %) como un sólido.

40 Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

45 Ruta 16

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 109, clorhidrato de N-ciclopropil- N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina



Se disolvió el Intermedio 11, 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.83 mmol) en THF (10 ml), se agregaron Intermedio 107, N-metil-2-pirrolidinona (0.6 ml) y trietilamina (0.5 ml, 3.30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó el Intermedio 108, trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (385 mg, 1.66 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 70 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se sometió a partición entre H₂O (120 ml) y EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada neutra normal, MeOH al 0.5 % en CH₂Cl₂) para dar 4-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 82 %) como una goma.

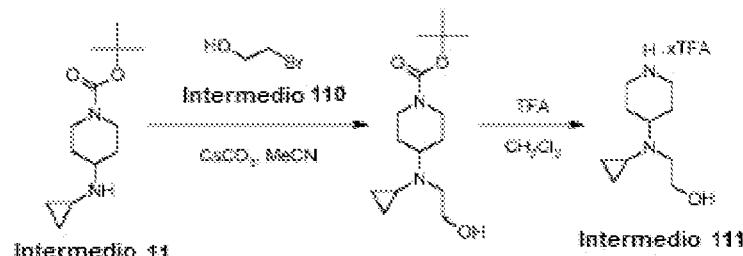
LCMS (Método I): m/z 267 (M+H-56)⁺ (ES⁺), a 5.90 min, activo para UV.

Se disolvió 4-[ciclopropil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.62 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (5 ml) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo (3 x 5 ml) para dar el Intermedio 109, sal de clorhidrato de N-ciclopropil-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina (160 mg, 100 %) como un sólido.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 17

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 111, trifluoroacetato de 2-[ciclopropil(piperidin-4-il)amino]etanol

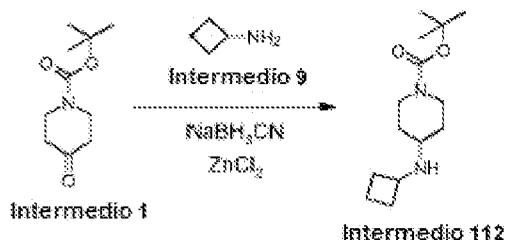


Se agregaron el Intermedio 11, 4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.833 mmol) y carbonato de cesio (0.812 g, 2.5 mmol) a MeCN (10 ml) y se agitó a 25 °C durante 15 min. Se agregó el Intermedio 110, 2-bromoetanol (134 mg, 1.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (30 ml) y metanol al 10 % en CH₂Cl₂ (30 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con metanol al 10 % en CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Las capas orgánicas luego se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar 4-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 76 %) como una goma que se utilizó sin purificación adicional. 40 LCMS (Método F): m/z 285 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.46 min, activo para UV.

Se disolvió 4-[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (365 mg, 1.29 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml), se agregó ácido trifluoroacético (1.1 ml, 12.9 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo (3 x 10 ml) para dar el Intermedio 111, sal de trifluoroacetato de 2-[ciclopropil(piperidin-4-il)amino]etanol (380 mg, 100 %) como una goma. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 18

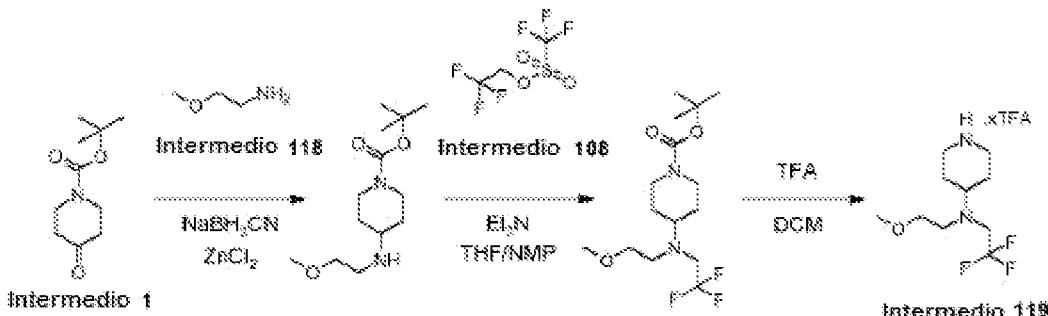
Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 112, 4-(ciclobutilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Se disolvió el Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2.51 mmol) en metanol (10 ml), se agregaron Intermedio 9, ciclobutanamina (178 mg, 2.51 mmol), trietilamina (1.0 ml, 7.53 mmol) y ZnCl₂ (34 mg, 0.25 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. Se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (475 mg, 7.53 mmol), la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 12 h y luego los solventes se eliminaron en vacío. El residuo se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (120 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 120 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina activada básica normal, en EtOAc al 10 % a 30 % en hexano) para dar el Intermedio 112, 4-(ciclobutilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg, 88 %) como una goma.
- 10
- 15 Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 19

- 20 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 119, trifluoroacetato de N-(2-metoxietil)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina



- 25 Se disolvió el Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g, 5.02 mmol), en metanol (15 ml) y se trató con el Intermedio 118, 2-metoxietilamina (490 mg, 6.53 mmol), trietilamina (2.1 ml, 15.1 mmol) y ZnCl₂ (68 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 7 h, luego se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (949 mg, 15.1 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (120 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 120 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Alúmina activada básica normal, EtOAc al 40 % a 50 % en hexano) para dar 4-[(2-metoxietil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (480 mg, 37 %) como un líquido. LCMS (Método I): m/z 203 (M+H-56)⁺ (ES⁺), a 3.60 min, activo para UV.
- 30
- 35 Se disolvió 4-[(2-metoxietil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.16 mmol) en THF (10 ml) y se trató con N-metil-2-pirrolidinona (344 mg, 3.48 mmol) y trietilamina (0.7 ml, 4.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h, luego se agregó en forma de gotas el Intermedio 108, trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroethyl (297 mg, 1.28 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 16 h. Los solventes se eliminaron en vacío y la mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄). El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Alúmina activada neutra normal, en EtOAc al 10 % a 20 % en hexano) para dar 4-[(2-metoxietil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 46 %) como una goma.
- 40
- 45 LCMS (Método I): m/z 341 (M+H)⁺ (ES⁺), a 5.31 min, activo para UV.

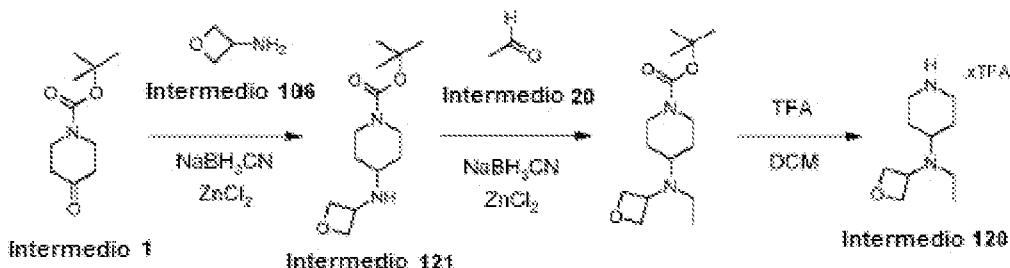
Se disolvió 4-[(2-metoxietil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0.44 mmol) en

DCM (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma de gotas ácido trifluoroacético (0.8 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 8 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo

- 5 (3 x 2 ml) para dar el Intermedio 119, sal de trifluoroacetato de N-(2-metoxietil)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina (105 mg, 67 %) como una goma.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2. Ruta 20

- 10 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 120, trifluoroacetato de N-ethyl-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina



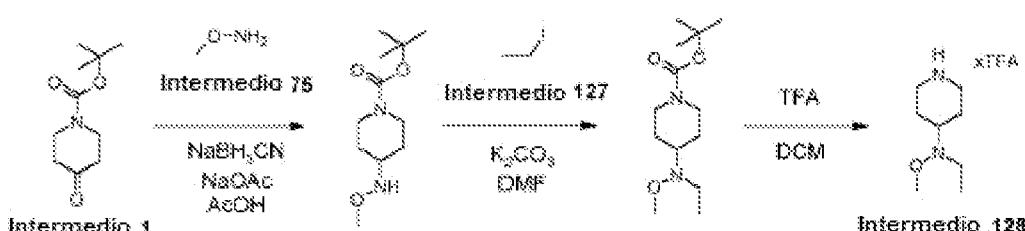
- 15 Se disolvió el Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (546 mg, 4.10 mmol) en metanol (20 ml). Se agregaron al Intermedio 106, oxetan-3-amina (300 mg, 4.10 mmol), trietilamina (1.7 ml, 12.3 mmol) y $ZnCl_2$ (56 mg, 0.41 mmol) y luego la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 8 h. Luego se agregó en forma de porciones $NaBH_3CN$ (776 mg, 1.23 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se sometió a partición entre H_2O (120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó al triturar con pentano y decantar los solventes para dar 4-(oxetan-3-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (680 mg, 97 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 257 ($M+H^+$)⁺ (ES^+), a 2.92 min, activo para UV.

- 20 25 Se disolvió 4-(oxetan-3-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0.78 mmol) en metanol (10 ml) y se agregaron el Intermedio 20, acetaldehído (103 mg, 2.34 mmol), trietilamina (0.3 ml, 2.34 mmol) y $ZnCl_2$ (11 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 7 h, luego se agregó en forma de porciones $NaBH_3CN$ (148 mg, 2.34 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se sometió a partición entre H_2O (100 ml) y EtOAc (80 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 80 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). El solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante chromatografía de columna (Alúmina activada básica normal, MeOH al 0.5 % a 3 % en DCM) para dar 4-[ethyl(oxetan-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 81 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 285 ($M+H^+$)⁺ (ES^+), a 3.84 min, activo para UV.

- 30 35 Se disolvió 4-[ethyl(oxetan-3-il)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0.63 mmol) en DCM (8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma de gotas ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 6 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se purificó al triturar con éter de dietilo (3 x 1 ml) para dar el Intermedio 120, sal de trifluoroacetato de N-ethyl-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina (110 mg, 95 %) como una goma.

- 40 45 Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2. Ruta 21

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 128, trifluoroacetato de N-ethyl-N-metoxipiperidin-4-amina



- 50 A una solución agitada del Intermedio 75, O-metilhidroxilamina (0.5 g, 6.0 mmol) en MeOH (25 ml) se agregó NaOAc (0.51 g, 6.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante cinco minutos. Se agregaron el Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5.0 mmol), AcOH (0.5 g, 8.8 mmol) y $NaCNBH_3$ (0.3 g, 5.0 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se distribuyó entre EtOAc y agua, y luego se separó la fase de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ ac y solución salina. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice de Fase Normal y EtOAc y hexanos como solventes eluyentes) para dar 4-(metoxiamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 90 %) como un sólido. LCMS (Método F): m/z 231 (M+H)⁺ (ES⁺), a 2.07 min, activo para UV.

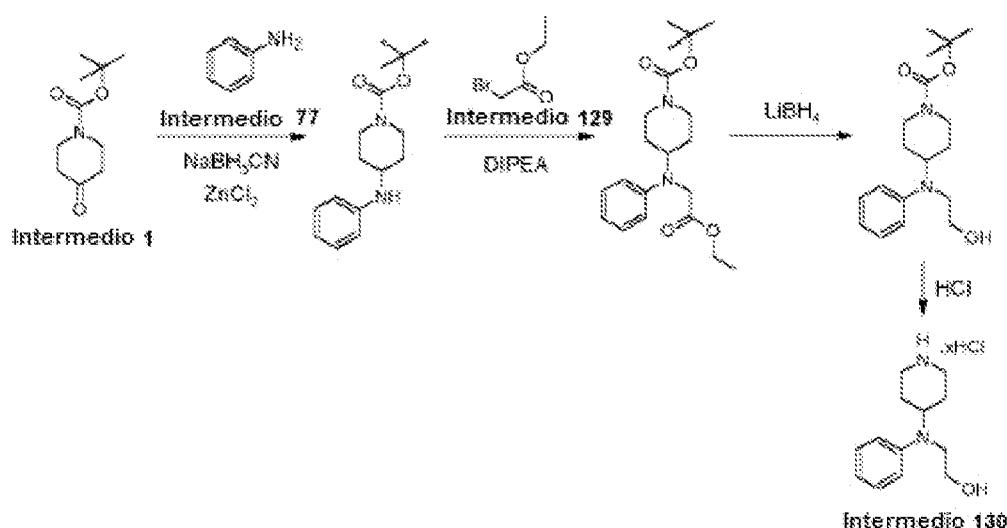
A una solución agitada de 4-(metoxiamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.30 mmol) en DMF (5 ml) se agregó K₂CO₃ (540 mg, 3.91 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. Luego se agregó el Intermedio 127, yodoetano (305 mg, 1.96 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a T_A, se diluyó con agua fría (10 ml) y el compuesto se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina luego se secaron con Na₂SO₄. El solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal y EtOAc y hexanos como solventes eluyentes) para dar 4[etyl(metoxi)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 47 %). 20 LCMS (Método F): m/z 259 (M+H)⁺ (ES⁺), a 2.02 min, activo para UV.

A una solución agitada de 4-[etyl(metoxi)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0.62 mmol) en DCM (8 ml) se agregó TFA (3 ml) en forma de gotas a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente luego se evaporó en vacío y el residuo se secó mediante coevaporación de tolueno (x 3) para dar el Intermedio 128, sal de trifluoroacetato de N-etyl-N-metoxipiperidin-4-amina (150 mg, 63 %) como una goma.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 22 30

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 130, clorhidrato de 2-[fenil(piperidin-4-il)amino]etanol



Se disolvieron el Intermedio 1, 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3.00 g, 15.0 mmol), el Intermedio 77, anilina (1.40 g, 15.0 mmol), trietilamina (6.35 ml, 45.0 mmol) y cloruro de zinc (0.75 ml, 0.75 mmol) en metanol (25.0 ml) bajo nitrógeno y se agitó a 50-60 °C durante 16 h. Se agregó en forma de porciones NaC₂NH₃ (2.84 g, 45.0 mmol) a 0-10 °C y la mezcla resultante se agitó a 50-60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (50 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, metanol al 0 a 3 % en DCM) para dar 4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.30 g, 31 %) como un sólido.

LCMS (Método F): m/z 277 (M+H)⁺ (ES⁺), a 2.33 min, activo para UV.

Se disolvieron 4-(fenilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1.26 mmol) y el Intermedio 129, bromoacetato de etilo (274 mg, 1.64 mmol) en DIPEA (3.0 ml) y se agitaron durante 16 h a 90 °C. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (30 ml) y EtOAc (20 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, 0 a 22 % EtOAc en hexanos) para dar 4-[2-etoxy-2-oxoethyl](fenil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg, 85 %) como una goma.

LCMS (Método F): m/z 363 (M+H)⁺ (ES⁺), a 2.72 min, activo para UV.

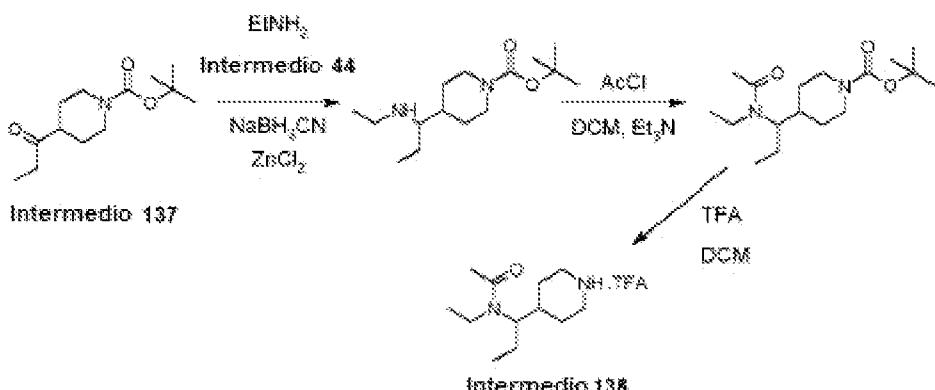
Se disolvió 4-[(2-etoxi-2-oxoetil)(fenil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0.96 mmol) en THF (10.0 ml) y se trató con solución de borohidruro de litio en THF (3.0 M, 1.30 ml, 3.86 mmol) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se sometió a partición entre solución de NH₄Cl ac. fría (30 ml) y EtOAc (15 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc(2 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, 0 a 35 % EtOAc en hexanos) para dar 4-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 87 %) como una goma.

LCMS (Método F): m/z 321 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.94 min, activo para UV.

Se disolvió 4-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (265 mg, 0.82 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5.0 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y luego se trituró con éter de dietilo (3 x 10 ml) para dar el Intermedio 130, sal de clorhidrato de 2-[fenil(piperidin-4-il)amino]etanol (200 mg, 94 %) como un sólido.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 23 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se exemplifica por la preparación del Intermedio 138, trifluoroacetato de N-etil-N-[1-(piperidin-4-il)propil]acetamida



Se cargaron el Intermedio 137, 4-propanoipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1.86 mmol), el Intermedio 44, etanamina (solución 2.0 M en THF, 2.33 ml, 4.66 mmol), Et₃N (0.780 ml, 5.60 mmol), ZnCl₂(0.2 ml) y MeOH (10 ml) en un frasco. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó NaCNBH₃ (351 mg, 5.60 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna combi-flash (Fase normal, gel de sílice neutro, malla 60-120, MeOH al 0 a 1 % en DCM) para dar 4-[1-(etilamino)propil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (440 mg, 87 %) como una goma. LCMS (Método F): m/z 271 (M+H)⁺ (ES⁺), a 5.34 min, activo para UV.

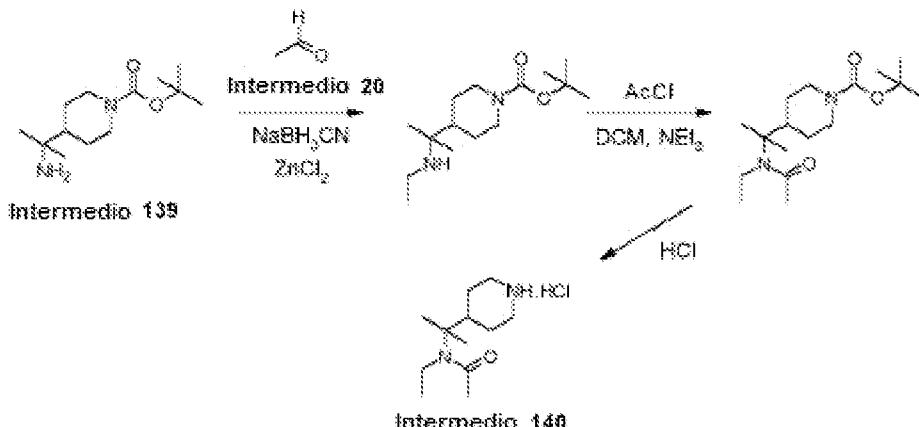
Se disolvió 4-[1-(etilamino)propil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (435 mg, 1.61 mmol) en DCM (10 ml) y se agregó en forma de gotas trietilamina (0.67 ml, 4.83 mmol) a 0 - 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 - 5 °C durante 10 min luego se agregó en forma de gotas cloruro de acetilo (0.17 ml, 2.41 mmol) a 0 - 5 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 8 h, luego los solventes se eliminaron en vacío. El residuo se sometió a partición entre H₂O (50 ml) y DCM (50 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Alúmina activada básica normal, a MeOH al 0.5 % a 1.0 % en DCM) para dar 4-{1-[acetil(etil)amino]propil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (415 mg, 63 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 313 (M+H)⁺ (ES⁺), a 4.53 min, activo para UV.

Se disolvió 4-{1-[acetil(etil)amino]propil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (415 mg, 1.33 mmol) en DCM (5.0 ml) a 0 °C y se agregó TFA (2.5 ml) a la solución a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción luego se concentró y se secó mediante coevaporación de éter de dietilo (3 x 5 ml) para dar el Intermedio 138, sal de trifluoroacetato de N-etil-N-[1-(piperidin-4-il)propil]acetamida (250 mg, 80 %) como una goma.

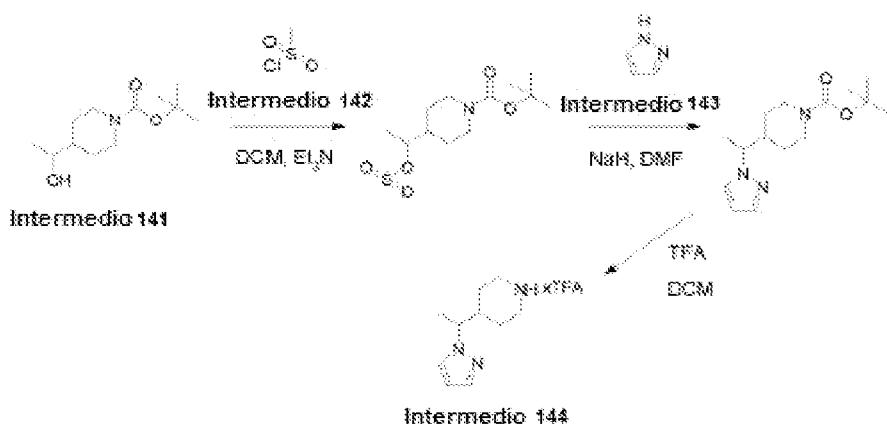
Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 24

- 5 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 140, 10 clorhidrato de N-etil-N-[2-(piperidin-4-il)propan-2-il]acetamida



- 10 Se disolvieron el Intermedio 139, 4-(2-aminopropan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1.24 mmol), el Intermedio 20, acetaldehído (163 mg, 3.71 mmol), trietilamina (0.52 ml, 3.71 mmol) y cloruro de zinc (0.06 ml, 0.06 mmol) en metanol (10 ml) bajo nitrógeno y se agitó durante 16 h a 50-60 °C. Después de 16 h, se agregó en forma de porciones NaCNBH₃ (233 mg, 3.74 mmol) a 0-10 °C y la mezcla resultante se agitó durante 6 h a 50-60 °C. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (40 ml) y EtOAc (25 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, MeOH al 0 a 4 % en DCM) para dar 4-[2-(etilamino)propan-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 54 %) como una goma. LCMS (Método F): m/z 271 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.71 min, activo para UV.
- 15 20 Se disolvieron 4-[2-(etilamino)propan-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0.66 mmol) y trietilamina (0.27 ml, 19.9 mmol) en DCM seco (5.0 ml) bajo nitrógeno. Se agregó cloruro de acetilo (78.0 mg, 0.99 mmol) a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se sometió a partición entre solución de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y EtOAc (15 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, EtOAc al 0 a 65 % en hexanos) 30 para dar 4-[2-[acetil(etil)amino]propan-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 77 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 257 (M+H-56)⁺ (ES⁺), a 4.75 min, activo para UV.
- 25 30 Se disolvieron 4-[2-[acetil(etil)amino]propan-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0.51 mmol) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) en 1,4-dioxano (5 ml) bajo nitrógeno y se agitaron juntos durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en tolueno y luego se trituró con éter de dietilo (2 x 5 ml) y se concentraron en vacío para dar el Intermedio 140, sal de clorhidrato de N-etil-N-[2-(piperidin-4-il)propan-2-il]acetamida (110 mg, 95 %) como un sólido.
- 35 Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.
- Ruta 25
- 40 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 144, trifluoroacetato de 4-[1-(1H-pirazol-1-il)ethyl]piperidina



Se disolvieron el Intermedio 141, 4-(1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 8.73 mmol) y Et₃N (3.64 ml, 26.3 mmol) en diclorometano (20.0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma de gotas el Intermedio 142, cloruro de metanosulfonilo (0.82 ml, 10.4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para dar 4-{1-[(metilsulfonilo)oxi]etil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo crudo (2.0 g, 75 %) como un aceite. El producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método I): m/z 252 (M+H-56)⁺ (ES⁺), a 4.51 min, activo para UV.

5

Se disolvió el Intermedio 143, 1H-pirazol (887 mg, 13.03 mmol) en DMF (15.0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (281 mg, 7.0 mmol) y la mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. Despues de finalización de 1 h, se agregó en forma de gotas 4-{1-[(metilsulfonilo)oxi]etil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 6.51 mmol) en DMF (1.0 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Fase normal, gel de sílice neutro, malla 60-120, EtOAc al 0 a 30 % en hexano) para dar 4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 24 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺), a 4.51 min, activo para UV.

10

Se disolvió el Intermedio 143, 1H-pirazol (887 mg, 13.03 mmol) en DMF (15.0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (281 mg, 7.0 mmol) y la mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. Despues de finalización de 1 h, se agregó en forma de gotas 4-{1-[(metilsulfonilo)oxi]etil}piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g, 6.51 mmol) en DMF (1.0 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Fase normal, gel de sílice neutro, malla 60-120, EtOAc al 0 a 30 % en hexano) para dar 4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 24 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺), a 4.51 min, activo para UV.

15

Se disolvió 4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1.54 mmol) en diclorometano (8.0 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregó TFA (4.0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró en vacío para dar el Intermedio 144 crudo, sal de trifluoroacetato de 4-[1(1H-pirazol-1-il)etil]piperidina (450 mg, 100 %) como una goma, que se utilizó sin purificación adicional.

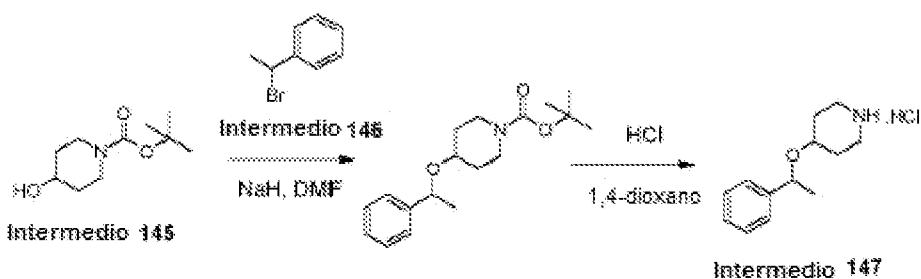
20

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

25

Ruta 26 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 147, clorhidrato de 4-(1-feniletoxi)piperidina

30



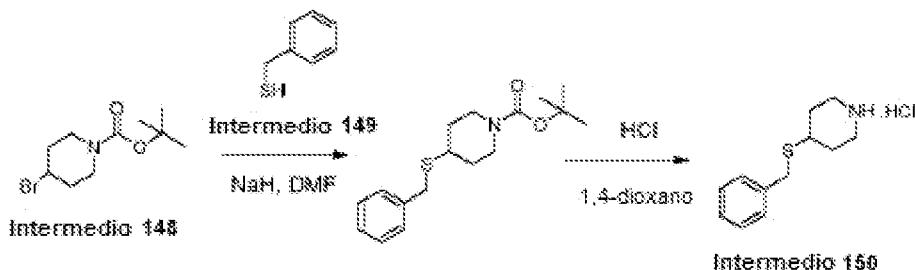
Se disolvió el Intermedio 145, 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (543 mg, 2.69 mmol) en DMF (10 ml), se agregó en forma de porciones suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (183 mg, 4.58 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Despues de 1 h, el Intermedio 146, (1-bromoetil)benzeno (500 mg, 2.69 mmol) se agregó en forma de gotas y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 0 °C. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (50 ml) y EtOAc (25 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, EtOAc al 0 a 15 % en hexanos) para dar 4-(1-feniletoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (161 mg, 20 %) como una goma.

LCMS (Método F): m/z 306 ($M+H$)⁺ (ES^+), a 2.79 min, activo para UV.

Se disolvió 4-(1-feniletoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 5.27 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter de dietilo (3 x 10 ml) para dar el Intermedio 147, sal de clorhidrato de 4-(1-feniletoxi)piperidina (100 mg, 89 %) como un sólido. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Ruta 27

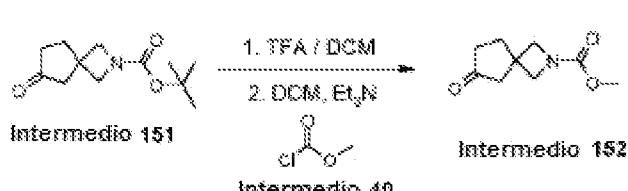
10 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas, como se ejemplifica por la preparación del Intermedio 150, clorhidrato de 4-(bencilsulfanil)piperidina



15 Se disolvió el Intermedio 149, fenilmethanotiol (9.6 ml, 81.8 mmol) en DMF (80 ml), se agregó en forma de porciones suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (3.27 g, 81.8 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después de 30 min, se agregó en forma de gotas el Intermedio 148, 4-bromopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5.4 g, 20.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre H₂O (150 ml) y EtOAc (50 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (Sílice en Fase Normal, EtOAc al 0 a 12 % en hexanos) para dar 4-(bencilsulfanil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.59 g, 25 %) como una goma.

20 25 LCMS (Método F): m/z 252 ($M+H-56$)⁺ (ES^+), a 2.73 min, activo para UV. Se disolvió 4-(bencilsulfanil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.00 g, 3.25 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter de dietilo (3 x 10 ml) para dar el Intermedio 150, sal de clorhidrato de 4-(bencilsulfanil)piperidina (750 mg, 95 %) como una goma. Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

30 Ruta 28
Procedimiento para la preparación del Intermedio 152, 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de metilo



35 40 Se disolvió el Intermedio 151, 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0.533 mmol) en DCM (2.0 ml) a 0 °C y se agregó TFA (1.0 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, luego se concentró en vacío. El residuo se secó mediante coevaporación de éter de dietilo (3 x 10 ml) para dar sal de trifluoroacetato de 2-azaespiro[3.4]octan-6-ona (120 mg, 100 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 125 ($M+H$)⁺ (ES^+), a 0.60 min, activo para UV.

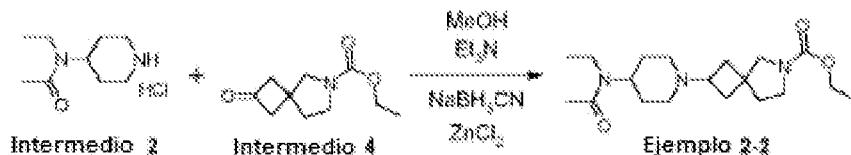
45 50 Se disolvió sal de trifluoroacetato de 2-azaespiro[3.4]octan-6-ona (60 mg, 0.251 mmol) en DCM (5 ml) y se agregó trietilamina (0.2 ml, 1.25 mmol) a 0 °C. Se agregó el Intermedio 40, carbonocloridato de metilo (94.4 mg, 0.37 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (25 ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el Intermedio 152, 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de metilo (30 mg, 34 %) como un aceite.

Los datos para el compuesto del título están en la Tabla 2.

Procedimientos sintéticos generales para los Ejemplos Ruta a

5

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de aminación reductora, como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo 2-2, 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



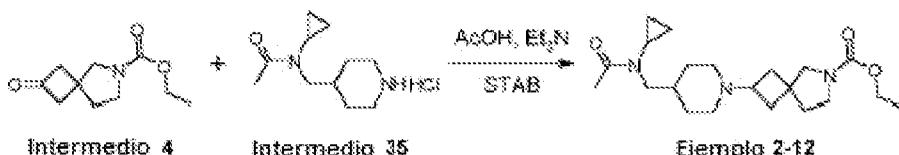
10

Se disolvieron el Intermedio 2, clorhidrato de N-ethyl-N-(piperidin-4-il)acetamida (150 mg, 0.9 mmol), el Intermedio 4, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (170 mg, 0.9 mmol), Et₃N (0.24 ml, 1.9 mmol) y ZnCl₂ (6 mg) en MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 8 h. La mezcla luego se enfrió a 0 °C y se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (72 mg, 1.2 mmol), después de lo cual la mezcla se agitó a 25 °C durante 17 h. El solvente se eliminó en vacío, y el residuo se sometió a partición entre H₂O (100 ml) y EtOAc (80 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa [fase inversa (X-BRIDGE C-18, 150 X 19 mm, 5 µm, 15 ml por min, gradiente 25 % a 100 % (durante 20 min), 100 % (durante 3 min), luego 30 % (durante 2 min), NH₃ al 0.1 % en MeCNagua] para dar el Isómero 1 del Ejemplo 2-2, 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (30 mg, 9 %) como una goma y el Isómero 2 del Ejemplo 2-2, 2-{4[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (25 mg, 7 %) como una goma. Los datos para el Isómero del Ejemplo 2-2 están en la Tabla 3.

Ruta b

25

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de triacetoxiborohidruro de sodio aminación reductora como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo 2-12, 2-(4-[acetil(ciclopropil)amino]metil)piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



30

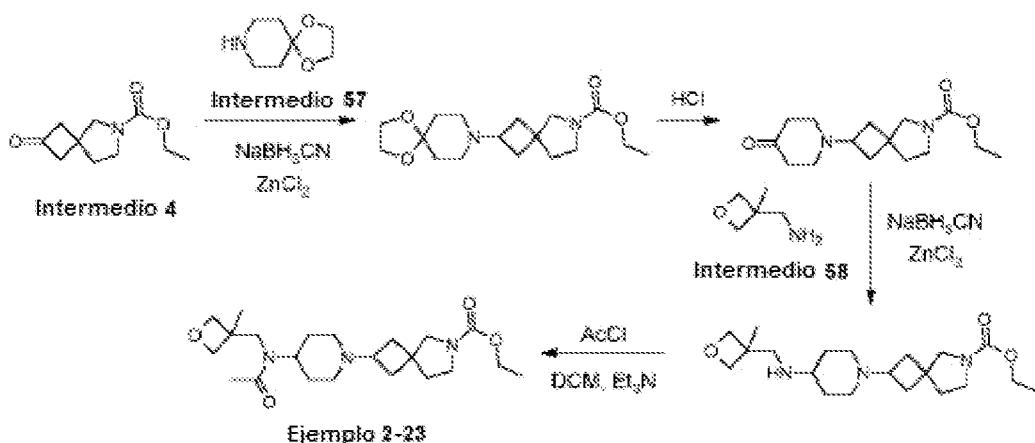
Se disolvieron el Intermedio 4, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (99 mg, 0.5 mmol) y el Intermedio 35, clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)acetamida (116 mg, 0.5 mmol) en DCM (10 ml) a TA y se agregó Et₃N (0.35 ml, 2.5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min antes de la adición de AcOH (0.29 ml, 5.0 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, luego STAB (265 mg, 1.3 mmol) se agregó y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se apagó con la adición de NaHCO₃ ac. sat. (20 ml), y Na₂CO₃ sólido se agregó para asegurar que la capa acuosa fuera básica. La mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y los solventes se eliminaron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 µm, 60 Å, 20 ml por min, gradiente MeOH al 0 % a 10 % en DCM]) para dar una mezcla inseparable de diasteroisómeros. Esta mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluyendo con MeCN al 30 a 60 %/Solvente B durante 14.4 min a 30 ml/min [donde el solvente B es 0.2 % de (NH₃ al 28 %/H₂O) en H₂O] y recolectando las fracciones a 205 nm) para dar el Isómero 1 del Ejemplo 2-12, 1,2-(4{acetil(ciclopropil)amino}metil)piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (42 mg, 22 %) como un sólido y el Isómero 2 del Ejemplo 2-12 2-(4-[acetil(ciclopropil)amino]metil)piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (36 mg, 19 %) como un sólido.

Los datos para el Isómero 2 del Ejemplo 2-12 están en la Tabla 3.

50 Ruta c

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través del uso de una cetona protegida como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo de referencia 2-23, 2-(4-{acetil[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

55



Se disolvió el Intermedio 57, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (1.0 g, 6.99 mmol) en metanol (20 ml) y se agregaron el Intermedio 4, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1.38 g, 6.99 mmol), trietilamina (2.9 ml, 20.9 mmol) y $ZnCl_2$ (95 mg, 0.70 mmol) y luego la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 8 h. Se agregó en forma de porciones $NaBH_3CN$ (1.32 g, 20.9 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío, y el residuo se sometió a partición entre H_2O (120 ml) y EtOAc (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 100 ml), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó al triturar con pentano y decantar los solventes para dar 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1.80 g, 79 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 325 (M+H)⁺ (ES⁺), a 3.54 y 3.69 min, activo para UV. Se disolvió 2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1.80 g, 5.55 mmol) en etanol (20 ml) y se agregó HCl 4.0 M en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 70 °C durante 18 h y luego se basificó con solución de bicarbonato de sodio sat. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H_2O (100 ml) y EtOAc (80 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 80 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4). El solvente se eliminó en vacío y el residuo se trituró con pentano para dar 2-(4-oxopiperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1.20 g, 77 %) como una goma.

LCMS (Método I): m/z 281 (M+H)⁺ (ES⁺), a 3.30 y 3.41 min, activo para UV.

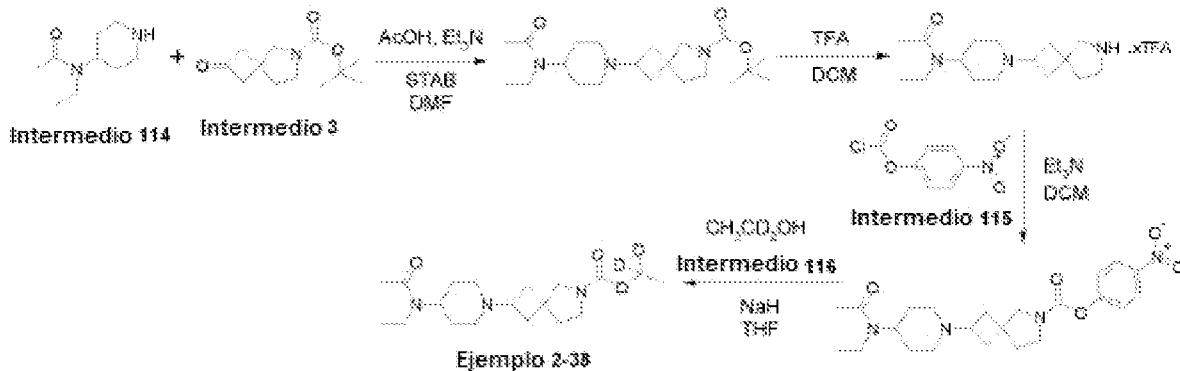
Se disolvieron el Intermedio 58, 1-(3-metiloxetan-3-il)metanamina (72 mg, 0.72 mmol), 2-(4-oxopiperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0.71 mmol), trietilamina (0.4 ml, 2.85 mmol) y $ZnCl_2$ (9 mg, 0.07 mmol) en MeOH (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 8 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó en forma de porciones $NaBH_3CN$ (134 mg, 2.14 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h. Los solventes se eliminaron en vacío y el residuo se sometió a partición entre H_2O (80 ml) y EtOAc (60 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó al triturar con pentano (3 x 1 ml) para dar 2-(4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino)piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (210 mg, 81 %) como una goma. LCMS (Método I): m/z 366 (M+H)⁺ (ES⁺), a 3.63 y 3.81 min, activo para UV.

Se disolvió 2-(4-[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino)piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0.55 mmol) en DCM (10 ml), se agregó trietilamina (0.2 ml, 1.64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. Se agregó en forma de porciones cloruro de acetilo (0.06 ml, 0.82 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. Los solventes se eliminaron en vacío, el residuo se sometió a partición entre H_2O (80 ml) y EtOAc (60 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), el solvente se eliminó en vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa [fase inversa 45 (X-BRIDGE C18, 250 X 19 mm, 5 μ m, 15 ml por min, gradiente 5 % a 30 % (durante 36 min), 30 % (durante 9 min), 100 % (durante 5 min), luego 5 % (durante 5 min), fase móvil (A) bicarbonato de amonio 5 mM + amoniaco al 0.1 % en agua y (B) acetonitrilo al 100 %] para dar el Isómero 1 del Ejemplo de referencia 2-23, 2-(4-{acetil[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (47 mg, 21 %) como un líquido y el Isómero 2 del Ejemplo de referencia 2-23, 2-(4-{acetil[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (45 mg, 20 %) como un líquido.

Los datos para el Isómero 2 del Ejemplo 2-23 están en la Tabla 3.

Ruta d

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas a través de desplazamiento nucleofílico sobre un carbamato de 4-nitrofenilo como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo 2-38, 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1- H_2)-etilo



Se mezclaron el Intermedio 114, N-etil-N-(piperidin-4-il)acetamida (1.70 g, 10 mmol) y el Intermedio 3, 2-oxo- 6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (2.25 g, 10 mmol) en DCM (40 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron AcOH (0.86 ml, 15 mmol) y STAB (4.24 g, 20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 6 d. La mezcla se concentró para eliminar DCM y el residuo se trató con tolueno y se concentró para eliminar el AcOH. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró sobre sílice flash (15 ml). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 100 g, 40-63 μm, 60 Å, 40 ml por min, gradiente Solvente A al 0 % a 10 % en DCM sobre 15 CV, donde el Solvente A es 10 % de {7 M NH₃ en MeOH} en MeOH]) para dar 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo como una goma (2.92 g, 77 %).

LCMS (Método D): m/z 380 (M+H)⁺ (ES⁺), a 2.11 min, activo para UV.

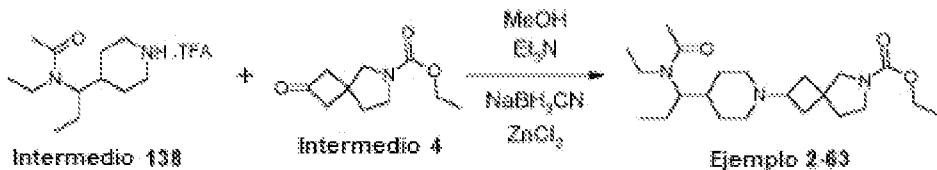
Se disolvió 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (2.80 g, 7.38 mmol) en una mezcla de DCM (50 ml) y TFA (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó a TA durante 3.5 h. La mezcla se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo oleoso se diluyó con tolueno y se concentró para proporcionar sal de trifluoroacetato de N-[1-(6-azaespiro[3.4]oct-2-yl)piperidin-4-yl]-N-ethylacetamida como una goma (5.73 g, se asume el 100 %).

LCMS (Método D): m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.67 y 1.79 min, activo para UV débil. Se disolvió sal de trifluoroacetato de N-[1-(6-azaespiro[3.4]oct-2-yl)piperidin-4-yl]-N-ethylacetamida (5.73 g, se asume 7.38 mmol) en DCM (140 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron Et₃N (5.1 ml, 36.6 mmol) y el Intermedio 115, carbonocloridato de 4-nitrofenilo (1.78 g, 8.83 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. Se agregaron más de Et₃N (2 ml, 14.3 mmol) y el Intermedio 115, carbonocloridato de 4-nitrofenilo (0.74 g, 3.67 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante unos 3 d adicionales. La mezcla de reacción se concentró sobre sílice flash (15 ml) y el polvo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 100 g, 40-63 μm, 60 Å, 40 ml por min, gradiente Solvente A al 0 % a 5 % en DCM para 10 CV, donde el Solvente A es 10 % de { NH₃ 7 M en MeOH} en MeOH]) para dar un aceite que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 100 g, 40-63 μm, 60 Å, 40 ml por min, EtOAc al 5 % isocrático en DCM sobre 5 CV luego Solvente A al 5 % isocrático en DCM sobre 5 CV, donde el Solvente A es 10 % de { NH₃ 7 M en MeOH} en MeOH]) para dar un aceite (6.85 g). El aceite se disolvió en DCM, se lavó con H₂O (x 2), se secó al pasar a través de un cartucho separador de fase y se concentró para dar 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo como una espuma (2.41 g, 73 %). LCMS (Método C): m/z 445 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.32 min, activo para UV. Se disolvió el Intermedio 116, (1,1-²H₂)-etanol (0.42 ml, 7.19 mmol) en THF (18 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (0.29 g, 7.25 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h, luego se agregó 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo (0.800 g, 1.80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 4 d. La mezcla de reacción se concentró para eliminar THF luego el residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho separador de fase y se concentraron sobre sílice flash (10 ml). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 40 ml por min, EtOAc al 20 % isocrático en DCM sobre 5 CV, gradiente EtOAc al 20 % en DCM a Solvente A al 10 % en DCM sobre 1 CV, Solvente A al 10 % isocrático en DCM sobre 10 CV, donde el Solvente A es 10 % de {NH₃ 7 M en MeOH} en MeOH]) para dar una mezcla inseparable de diastereoisómeros (0.359 g, 56 %). Esta mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 μm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluyendo con MeCN al 20 a 50 % /Solvente B durante 14.4 min a 30 ml/min [donde el solvente B es 0.2 % de (28 % NH₃/H₂O) en H₂O] y recolectando las fracciones a 205 nm) para dar el Isómero 1 del Ejemplo 2-38, 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1-²H₂)-etilo (140 mg, 22 %) como una goma y el Isómero 2 del Ejemplo 2-38, 2-{4-[acetil(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1-²H₂)-etilo (129 mg, 20 %) como una goma.

Los datos para el Isómero del Ejemplo 2-38 están en la Tabla 3.

Ruta e

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas donde una mezcla de más de dos isómeros se separa al utilizar cromatografía de fase inversa seguida por cromatografía quiral como se exemplifica por la preparación del Ejemplo 2-63, 2-(4-{1-[acetil(ethyl)amino]propil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



10 Se cargaron el Intermedio 138, trifluoroacetato de N-ethyl-N-[1-(piperidin-4-il)propil]acetamida (250 mg, 1.18 mmol), el Intermedio 4, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (232 mg, 1.18 mmol), Et₃N (0.821 ml, 5.89 mmol), ZnCl₂ (0.3 ml) y MeOH (5 ml) en un frasco. La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 4 h luego se enfrió a 0 °C. Se agregó NaCNBH₃ (222 mg, 3.53 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró en vacío y el residuo se sometió a partición entre H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml).

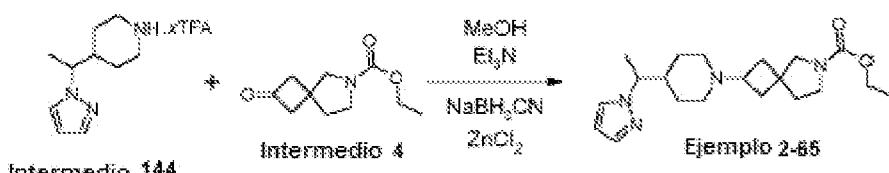
15 La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó mediante HPLC preparativa

20 [fase inversa HPLC (X-BRIDGE, 250 X 19 mm, 5 μm, 15 ml por min, gradiente 48 % (durante 60 min), 100 % (durante 2 min) luego 48 % (durante 3 min), (A) bicarbonato de amonio 10 mM en agua + NH₃ al 0.1 % en agua, (B) 50:50 (MeCN:MeOH)] para dar dos isómeros - isómero 1 y isómero 2. Los dos isómeros se tomaron a su vez y se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral [CHIRALCEL OX-H 250 x 4.6 mm, 5 μm {DEA al 0.3 % en IPA:MeOH (50:50)} para dar el Isómero 1a del Ejemplo 2-63, 2-{4-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (13 mg, 3 %) como una goma, Isómero 1b del Ejemplo 2-63, 2-{4-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (10 mg, 2 %) como una goma, Isómero 2a del Ejemplo 2-63, 2-{4-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (11 mg, 2 %) como una goma e Isómero 2b del Ejemplo 2-63, 2-{4-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (10 mg, 2 %) como una goma.

25

30 Los datos para el Isómero 2b del Ejemplo 2-63 están en la Tabla 3. Ruta f

35 Procedimiento típico para la preparación de piperidinas donde se separa una mezcla de más de dos isómeros al utilizar cromatografía de fase inversa seguida por cromatografía quiral como se exemplifica por la preparación del Ejemplo 265, 2-{4-[1-(1H-pirazol-1-il)ethyl]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



35 Se disolvieron el Intermedio 144, sal de trifluoroacetato de 4-[1-(1H-pirazol-1-il)ethyl]piperidina (430 mg, 2.40 mmol) y Et₃N (1.6 ml, 12.0 mmol) en metanol (10 ml). Se agregaron el Intermedio 4, 2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (473 mg, 2.40 mmol) y ZnCl₂ (0.12 ml, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó NaCNBH₃ (452 mg, 7.21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró en vacío, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentraron en vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa [X-BRIDGE C18 (250 x 5 μm, 12 ml por min, gradiente 30 % a 100 % (durante 120 min) luego 100 % (5 min) [bicarbonato de amonio al 5 mM en agua/ MeCN:MeOH (50:50)]] para dar dos isómeros - isómero 1 y isómero 2.

40 Se purificó adicionalmente el Isómero 1 mediante SFC Quiral [Chiral CEL OX-H (250 x 4.6 mm) 5 μm, cosolvente: 15 % de DEA al 0.3 % en IPA:MeOH (50 : 50) para dar Isómero 1a del Ejemplo 2-65, 2-{4-[1-(1H-pirazol-1-il)ethyl]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (17 mg, 28 %) y el Isómero 1b del Ejemplo 2-65, 2-{4-[1-(1H-pirazol-1-il)ethyl]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (25 mg, 42 %).

45

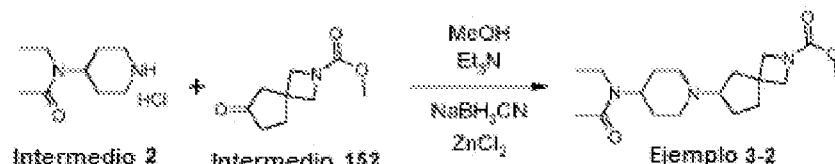
50 Los datos para el Isómero 1a del Ejemplo 2-65 están en la Tabla 3.

55 Se purificó adicionalmente el Isómero 2 mediante SFC Quiral [Chiral PAK ADH (250 x 4.6 mm) 5 μm, cosolvente: 35 %

de DEA al 0.3 % en MeOH para dar el Isómero 2a del Ejemplo 2-65, 2-{4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (19 mg, 32 %) e Isómero 2b del Ejemplo 2-65, 2-{4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (21 mg, 35 %).

5 Los datos para el Isómero 2a del Ejemplo 2-65 están en la Tabla 3.

Ruta g Procedimiento típico para la preparación de piperidinas que contienen el sistema de anillo 2-azaespiro[3.4]octano donde se separa una mezcla de dos enantiómeros al utilizar al utilizar cromatografía de fase inversa seguida por cromatografía quiral como se ejemplifica por la preparación del Ejemplo 3-2, 6-{4-[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de metilo



Se disolvieron el Intermedio 2, clorhidrato de N-etil-N-(piperidin-4-il)acetamida (150 mg, 0.818 mmol), el Intermedio 152, 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de metilo (139 mg, 0.818 mmol), trietilamina (0.342 ml, 2.45 mmol) y ZnCl₂ (solución 1.0 M en éter de dietilo, 0.2 ml, 0.2 mmol) en MeOH (100 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 8 h. 15 30 La mezcla luego se enfrió por debajo de 0-5 °C y se agregó en forma de porciones NaBH₃CN (154 mg, 2.45 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 17 h, luego los solventes se eliminaron en vacío. El residuo se sometió a partición entre H₂O (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se 20 purificó mediante HPLC preparativa [fase inversa (PHENYL HEXYL, 250 X 19 mm, 5 µm, 14 ml por min, gradiente 35 % (durante 9 min), 100 % (durante 2 min), luego 35 % (durante 2 min), A: amoniaco al 0.1 % en agua, B: 100 % MeCN] para 25 dar 6-{4-[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de metilo (65 mg, 22 %) como una goma. Este se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral (CHIRALPAK AD-H 250 x 4.6 mm, 5 µm, cosolvente dietilamina al 0.3 % en MeOH) para dar el Isómero 1 del Ejemplo 3-2, 6-{4-[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de metilo (27 mg, 9 %) como una goma y el Isómero 2 del Ejemplo 3-2, 6-{4-[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de metilo (31 mg, 11 %) como una goma. Los datos para el Isómero 2 del Ejemplo 3-2 están en la Tabla 3.

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios			
Tabla 2			
Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
1		4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 79099-07-3
2	Ruta 2 e intermedios 1 y 44	Clorhidrato de N-etil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 171 [M+H] ⁺ (ES ⁺), a 2.21 min, activo para UV.
3		2-oxo-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 203661-71-6
4	Ruta 1 e intermedios 3 y 5	2-oxo-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.08 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.94 -3.17 (m, 4 H), 3.49 -3.59 (m, 4 H), 4.15 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)
5		carbonocloridato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 541-41-3
6		4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo	Disponible comercialmente, CAS: 19099-93-5

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios

Tabla 2

Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
7		ciclopropanamina	Disponible comercialmente, CAS: 765-30-0
8	Ruta 3 e intermedios 6 y 7	N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS F) m/z 183 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 0.26 min, activo para UV
9		ciclobutanamina	Disponible comercialmente, CAS: 2516-34-9
10	Ruta 2 e intermedios 1 y 9	Clorhidrato de N-ciclobutil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS K) m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.58 min, activo para UV
11	Ruta 4 e intermedios 1 y 7	4-(ciclopropilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	(Método LC/MS I) m/z 241 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.16 min, activo para UV.
12		bromoacetato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 96-32-2
13	Ruta 4 e intermedios 11 y 12	clorhidrato de [ciclopropil (piperidin-4-il)amino] acetato de metilo	(Método LC/MS K) m/z 213 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.17 min, activo para UV
14		3-(clorometil)-1,2-oxazol	Disponible comercialmente, CAS: 57684-71-6
15	Ruta 5 e intermedios 11 y 14	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-(1,2-oxazol-3-ilmetil)piperidin-4-amina	(Método LC/MS K) m/z 222 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.24 min, activo para UV
16		6-oxo-2-azaespiro [3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 1181816-12-5
17	Ruta 1 e Intermedios 5 y 16	6-oxo-2-azaespiro[3.3] heptano-2-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 3.31 (s, 4 H), 4.06 - 4.24 (m, 6 H)
18	Ruta 6 e intermedios 1, 19 y 20	Clorhidrato de N-etil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina	(Método LC/MS F) m/z 211 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1.41 min, activo para UV
19		2,2,2-trifluoroetanamina	Disponible comercialmente, CAS: 753-90-2
20		acetaldehido	Disponible comercialmente, CAS: 75-07-0
21	Ruta 7 e intermedios 11 y 22	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-(2-metoxietil)piperidin-4-amina	(Método LC/MS K) m/z 199 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.64 min, activo para UV
22		1-bromo-2-metoxietano	Disponible comercialmente, CAS: 6482-24-2
23	Ruta 2 e intermedios 1 y 9	Clorhidrato de N-ciclobutil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS K) m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.58 min, activo para UV
24	Ruta 2 e intermedios 1 y 25	Clorhidrato de N-metil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS K) m/z 157 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.21 min, activo para UV
25		Metilamina	Disponible comercialmente, CAS: 74-89-5
26	Ruta 2 e intermedios 1 y 27	Clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-N-(propan-2-il)acetamida	(Método LC/MS K) m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.31 min, activo para UV
27		isopropilamina	Disponible comercialmente, CAS: 75-31-0
28	Ruta 2 e intermedios 1, 7 y 29	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-il)propanamida	(Método LC/MS K) m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.21 min, activo para UV
29		cloruro de propanoilo	Disponible comercialmente, CAS: 79-03-8

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios

Tabla 2

Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
30	Ruta 1 e intermedios 5 y 31	6-oxo-2-azaespiro[3.4] octano-2-carboxilato de etilo	RMN ^1H (400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.24 (q, J = 7.0 Hz, 3 H), 2.16 -2.32 (m, 4 H), 2.47 (s, 2 H), 3.85 -3.97 (m, 4 H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)
31		6-oxo-2-azaespiro [3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 1363382-39-1
32	Ruta 2 e intermedios 1, 7 y 33	Clorhidrato de N-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS K) m/z 237 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.66 min, activo para UV
33		anhídrido trifluoroacético	Disponible comercialmente, CAS: 407-25-0
34		4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 137076-22-3
35	Ruta 8 e intermedios 7 y 34	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-ilmetil)acetamida	(Método LC/MS C): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0.87 min, activo para UV
36	Ruta 9 e intermedios 7, 29 y 34	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-(piperidin-4-ilmetil)propanamida	(Método LC/MS C): m/z 211 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.06 min, activo para UV.
37		4-acetilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 206989-61-9
38	Ruta 8 e intermedios 7 y 37	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-[1(piperidin-4-il)ethyl] acetamida	(Método LC/MS C): m/z 211 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.07 min, activo para UV
39	Ruta 9 e intermedios 7, 29 y 37	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-[1(piperidin-4-il)ethyl] propanamida	(Método LC/MS C): m/z 225 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.34 min, activo para UV.
40		carbonocloridato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 79-22-1
41	Ruta 1 e intermedios 3 y 40	2-oxo-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de metilo	RMN ^1H : (400 MHz, MeOD-d ₄) 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)
42	Ruta 10 y intermedio 52	N-etil-N-(piperidin-4-il) formamida	(Método LC/MS K): m/z 157 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.31 min, activo para UV.
43	Ruta 2 e intermedios 1 y 44	4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	(Método LC/MS F): m/z 229 [M+H] ⁺ (ES ⁺), a 1.52 min, activo para UV.
44		etanamina	Disponible comercialmente, CAS: 75-04-7
45		propan-1-amina	Disponible comercialmente, CAS:107-10-8
46	Ruta 11 e intermedios 1 y 45	Trifluoroacetato de N-(piperidin-4-il)N-propilacetamida	(Método LC/MS K): m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.13 min, activo para UV.
47	Ruta 11 e intermedios 1 y 48	Trifluoroacetato de N-(2-metilpropil)N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 199 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.92 min, activo para UV.
48		2-metilpropan-1-amina	Disponible comercialmente, CAS: 78-81-9
49		1-ciclopropilmetanamina	Disponible comercialmente, CAS: 2516-47-4
50	Ruta 11 e intermedios 1 y 49	Trifluoroacetato de N-(ciclopropilmetil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS H): m/z 197 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.68 min, activo para UV.
51		1-(1-metilciclobutil)metanamina	Disponible comercialmente, CAS: 1245647-53-3

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios

Tabla 2

Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
52		4-(etilamino)piperidina-1-carboxilato de bencilo	Disponible comercialmente, CAS: 159874-38-1
53	Ruta 11 e intermedios 1 y 44	Trifluoroacetato de N-etil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS K): m/z 171 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.24 min, activo para UV.
54	Ruta 11 e intermedios 1 y 51	Trifluoroacetato de N-[(1-metilciclobutil)methyl]-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS K): m/z 225 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.52 min, activo para UV.
55		Clorhidrato de 1-metilciclobutanamina	Disponible comercialmente, CAS: 174886-05-6
56	Ruta 11 e intermedios 1 y 55	Trifluoroacetato de N-(1-metilciclobutil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 211 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.50 min, activo para UV.
57		1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5] decano	Disponible comercialmente, CAS: 177-11-7
58		1-(3-metiloxetan-3-il)metanamina	Disponible comercialmente, CAS: 153209-97-3
59		2,2-difluoroetanamina	Disponible comercialmente, CAS: 430-67-1
60	Ruta 2 e intermedios 1 y 59	Clorhidrato de N-(2,2-difluoroethyl)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS F): m/z 207 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0.39 min, activo para UV.
61		2,2,2-trifluoroetanamina	Disponible comercialmente, CAS: 753-90-2
62	Ruta 2 e intermedios 1 y 61	Clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)acetamida	(Método LC/MS K): m/z 225 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.21 min, activo para UV.
63		2-fluoro-2-metilpropan-1-amina	Disponible comercialmente, CAS: 879121-42-3
64	Ruta 2 e intermedios 1 y 63	Clorhidrato de N-(2-fluoro-2-metilpropil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 217 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.96 min, activo para UV.
65		2,2-difluoropropan-1-amina	Disponible comercialmente, CAS: 421-00-1
66	Ruta 11 e intermedios 1 y 65	Trifluoroacetato de N-(2,2-difluoropropil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 221 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.82 min, activo para UV.
67		3,3-difluorociclobutanamina	Disponible comercialmente, CAS: 791061-00-2
68	Ruta 11 e intermedios 1 y 67	Trifluoroacetato de N-(3,3-difluorociclobutil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 233 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.02 min, activo para UV.
69		2-metoxi-2-metilpropan-1-amina	Disponible comercialmente, CAS: 89282-70-2
70	Ruta 2 e intermedios 1 y 69	Clorhidrato de N-(2-metoxi-2-metilpropil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 229 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.97 min, activo para UV.
71	Ruta 11 e intermedios 1 y 72	Trifluoroacetato de N-[(1-metoxiciclobutil)methyl]-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS F): m/z 241 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.29 min, activo para UV.
72		1-(1-metoxiciclobutil)metanamina	Disponible comercialmente, CAS: 1443980-50-4
73		1-(aminometil)ciclobutanol	Disponible comercialmente, CAS: 180205-28-1
74	Ruta 11 e intermedios 1 y 73	Trifluoroacetato de N-[(1-hidroxiciclobutil)methyl]-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS J): m/z 227 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.97 min, activo para UV.

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios

Tabla 2

Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
75		O-metilhidroxilamina	Disponible comercialmente, CAS: 67-62-9
76	Ruta 12 e intermedios 1 y 75	Trifluoroacetato de N-metoxi-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS F): m/z 173 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0.25 min, activo para UV.
77		anilina	Disponible comercialmente, CAS: 62-53-3
78	Ruta 2 e intermedios 1 y 77	Clorhidrato de N-fenil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 219 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.18 min, activo para UV.
79		2-Aminopiridina	Disponible comercialmente, CAS: 504-29-0
80	Ruta 2 e intermedios 1 y 79	Clorhidrato de N-(piperidin-4-il)-N-(piridin-2-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 220 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.41 min, activo para UV.
81		Bencilamina	Disponible comercialmente, CAS: 100-46-9
82	Ruta 2 e intermedios 1 y 81	Clorhidrato de N-bencil-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 233 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.17 min, activo para UV.
83		Ácido [(terc-butoxicarbonil)amino]acético	Disponible comercialmente, CAS: 4530-20-5
84		Clorhidrato de N-metoximetanamina	Disponible comercialmente, CAS: 6638-79-5
85		Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida	Disponible comercialmente, CAS: 25952-53-8
86		Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol	Disponible comercialmente, CAS: 123333-53-9
87		Hidruro de aluminio y litio	Disponible comercialmente, CAS: 16853-85-3
88		Isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo	Disponible comercialmente, CAS: 36635-61-7
89	Ruta 13 e intermedios 83, 84, 85, 86, 87 y 88	Clorhidrato de 1-(1,3-oxazol-5-il)metanamina	RMN ¹ H(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 4.11 -4.17 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 8.47 (t, J = 12.0 Hz, 1 H), 8.77 (s, 3 H), 10.23 (s, 1 H).
90	Ruta 2 e intermedios 1 y 89	Clorhidrato de N-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS I): m/z 224 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.41 min, activo para UV.
91		4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 87120-72-7
92		1,3-oxazol-2-carbaldehido	Disponible comercialmente, CAS: 65373-52-6
93	Ruta 11 e intermedios 91 y 92	Trifluoroacetato de N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-N-(piperidin-4-il)acetamida	(Método LC/MS F): m/z 224 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0.31 min, activo para UV.
94	Ruta 2 e intermedios 1 y 40	Clorhidrato de etil(piperidin-4-il)carbamato de metilo	(Método LC/MS F): m/z 187 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0.90 min, activo para UV
95	Ruta 2 e intermedios 1 y 5	Clorhidrato de etil(piperidin-4-il)carbamato de etilo	(Método LC/MS F): m/z 201 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.52 min, activo para UV
96	Ruta 11 e intermedios 1, 27 y 40	Trifluoroacetato de isopropil(piperidin-4-il)carbamato de metilo	(Método LC/MS I): m/z 201 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.97 min, activo para UV
97	Ruta 6 e intermedios 1 y 19	4-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	(Método LC/MS I): m/z 227 (M+H-56) ⁺ (ES ⁺), a 4.62 min, activo para UV

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios

Tabla 2

Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
98	Ruta 14 e intermedios 97 y 40	Clorhidrato de piperidin-4-il(2,2,2-trifluoroethyl)carbamato de metilo	(Método LC/MS I): m/z 241 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.34 min, activo para UV
99	Ruta 15 e intermedios 97 y 22	Clorhidrato de piperidin-4-il(2,2,2-trifluoroethyl) carbamato de 2-metoxietilo	(Método LC/MS I): m/z 285 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.38 min, activo para UV
100		Cloruro dimetilcarbámico	Disponible comercialmente, CAS: 79-44-7
101	Ruta 2 e intermedios 1 y 100	Clorhidrato de 1-etil-3,3-dimetil-1-piperidin-4-ilurea	(Método LC/MS F): m/z 200 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0.92 min, activo para UV
102		Clorhidrato de 2-fluoroetanamina	Disponible comercialmente, CAS: 460-08-2
103	Ruta 6 e intermedios 1, 102 y 20	Clorhidrato de N-etil-N-(2-fluoroethyl)piperidin-4-amina	(Método LC/MS F) m/z 175 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 0.26 min, activo para UV
104		Difluoroetan-1-amina	Disponible comercialmente, CAS: 430-67-1
105	Ruta 6 e intermedios 1, 104 y 20	Clorhidrato de N-(2,2-difluoroethyl)-N-ethylpiperidin-4-amina	(Método LC/MS I) m/z 193 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.60 min, activo para UV
106		oxetan-3-amina	Disponible comercialmente, CAS: 21635-88-1
107		N-metil-2-pirrolidinona	Disponible comercialmente, CAS: 872-50-4
108		Trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo	Disponible comercialmente, CAS: 6226-25-1
109	Ruta 16 e intermedios 11, 107 y 108	Clorhidrato de N-ciclopropil-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina	(Método LC/MS K) m/z 223 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5.08 min, activo para UV
110		2-bromoetanol	Disponible comercialmente, CAS: 540-51-2
111	Ruta 17 e intermedios 11 y 110	Trifluoroacetato de 2-[ciclopropil(piperidin-4-il)amino]etanol	(Método LC/MS F) m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 0.26 min, activo para UV
112	Ruta 18 e intermedios 1 y 9	4-(ciclobutilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	(Método LC/MS I) m/z 255 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.38 min, activo para UV
113	Ruta 17 e intermedios 112 y 110	Trifluoroacetato de 2-[ciclobutil(piperidin-4-il)amino]etanol	(Método LC/MS I) m/z 199 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.20 min, activo para UV
114		N-etil-N-(piperidin-4-il)acetamida	Disponible comercialmente, CAS: 139062-99-0
115		Carbonocloridato de 4-nitrofenilo	Disponible comercialmente, CAS: 7693-46-1
116		(1,1- ² H ₂)-etanol	Disponible comercialmente, CAS: 1859-09-2
117	Ruta 7 e intermedios 97 y 110	Clorhidrato de 2-[piperidin-4-il(2,2,2-trifluoroethyl)amino]etanol	(Método LC/MS I): m/z 227 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4.40 min, activo para UV.
118		2-metoxetilamina	Disponible comercialmente, CAS: 109-85-3
119	Ruta 19 e intermedios 1,118 y 108	Trifluoroacetato de N-(2-metoxietil)N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina	(Método LC/MS I): m/z 241 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4.05 min, activo para UV.

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios

Tabla 2

Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
120	Ruta 20 e intermedios 1, 106, 121 y 20	Trifluoroacetato de N-etil-N-(oxetan-3-il)piperidin-4-amina	(Método LC/MS I): m/z 185 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.42 min, activo para UV.
121	Ruta 20 e intermedios 1 y 106	4-(oxetan-3-ilamino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	(Método LC/MS I): m/z 257 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.92 min, activo para UV.
122	Ruta 19 e intermedios 121 y 108	Trifluoroacetato N-(oxetan-3-il)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina	(Método LC/MS I): m/z 239 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.18 min, activo para UV.
123		3-aminopropanonitrilo	Disponible comercialmente, CAS: 151-18-8
124	Ruta 20 e intermedios 1, 123 y 20	Trifluoroacetato de 3-[etil(piperidin-4-il)amino]propanonitrilo	(Método LC/MS I): m/z 182 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.16 min, activo para UV.
125		2-(metilsulfonil) etanamina	Disponible comercialmente, CAS: 49773-20-8
126	Ruta 6 e intermedios 1, 125 y 20	Clorhidrato de N-etil-N-[2-(metilsulfonil)etil] piperidin-4-amina	(Método LC/MS I): m/z 235 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.71 min, activo para UV.
127		yodoetano	Disponible comercialmente, CAS: 75-03-6
128	Ruta 21 e intermedios 1, 75 y 127	Trifluoroacetato de N-etil-N-metoxipiperidin-4-amina	(Método LC/MS F): m/z 159 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.71 min, activo para UV.
129		Bromoacetato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 105-36-2
130	Ruta 22 e intermedios 1, 77 y 129	Clorhidrato de 2-[fenil(piperidin-4-il)amino]etanol	(Método LC/MS F): m/z 221 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.09 min, activo para UV.
131	Ruta 18 e intermedios 1 y 81	4-(bencilmismo)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	(Método LC/MS I): m/z 291 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4.80 min, activo para UV
132	Ruta 16 e intermedios 131, 107 y 11	Clorhidrato de N-bencil-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina	(Método LC/MS K): m/z 273 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 5.99 min, activo para UV.
133	Ruta 20 e intermedios 1, 89 y 20	Trifluoroacetato de N-etil-N-(1,3-oxazol-5-ilmetil)piperidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 - 1.16 (m, 3 H), 1.74 - 2.02 (m, 2 H), 2.14 - 2.31 (m, 2 H), 2.89 3.03 (m, 2 H), 3.08 - 3.32 (m, 3 H), 3.37 - 3.48 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H). No se observan protones intercambiables.
134		Trifluorometanosulfonato de 2-fluoroetilo	Disponible comercialmente, CAS: 95353-04-1
135	Ruta 19 e intermedios 1, 89 y 134	Trifluoroacetato de N-(2-fluoroethyl)N-(1,3-oxazol-5-ilmetil)piperidin-4-amina	(Método LC/MS I): m/z 228 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.19 min, activo para UV.
136	Ruta 19 e intermedios 1, 89 y 108	Trifluoroacetato de N-(1,3-oxazol-5-ilmetil)-N-(2,2,2-trifluoroethyl)piperidin-4-amina	(Método LC/MS F): m/z 264 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.53 min, activo para UV.
137		4-propanoilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 419571-73-6
138	Ruta 23 e intermedios 44 y 137	Trifluoroacetato de N-etil-N-[1-(piperidin-4-il) propil]acetamida	(Método LC/MS I): m/z 213 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.12 min, activo para UV.

ES 2 980 578 T3

(continuación)

Datos de caracterización y fuentes comerciales para materias primas e intermedios			
Tabla 2			
Intermedio	Ruta	Nombre	Datos
139		4-(2-aminopropan-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 530116-33-7
140	Ruta 24 e intermedios 139 y 20	Clorhidrato de N-etil-N-[2-(piperidin-4-il)propan-2-il]acetamida	(Método LC/MS F): m/z 213 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.50 min, activo para UV.
141		4-(1-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 183170-69-6
142		Cloruro de metanosulfonilo	Disponible comercialmente, CAS: 124-63-0
143		1 H-pirazol	Disponible comercialmente, CAS: 288-13-1
144	Ruta 25 e intermedios 141, 142 y 143	Trifluoroacetato de 4-[1-(1H-pirazol-1-il)etil] piperidina	(Método LC/MS I): m/z 180 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3.42 min, activo para UV.
145		4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 109384-19-2
146		(1 -bromoethyl) benceno	Disponible comercialmente, CAS: 585-71-7
147	Ruta 26 e intermedios 145 y 146	Clorhidrato de 4-(1-feniletoxi)piperidina	(Método LC/MS I): m/z 206 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4.93 min, activo para UV.
148		4-bromopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 180695-79-8
149		fenilmetanotiol	Disponible comercialmente, CAS: 100-53-8
150	Ruta 27 e intermedios 148 y 149	Clorhidrato de 4-(bencilsulfanil)piperidina	(Método LC/MS F): m/z 208 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1.70 min, activo para UV.
151		6-oxo-2-azaespiro [3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 1363382-39-1
152	Ruta 28 e intermedios 151 y 40	6-oxo-2-azaespiro [3.4]octano-2-carboxilato de metilo	(Método LC/MS I): m/z 184 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.47 min, activo para UV.
153	Ruta 28 e intermedios 151 y 5	6-oxo-2-azaespiro[3.4] octano-2-carboxilato de etilo	(Método LC/MS I): m/z 198 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2.89 min, activo para UV.

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
1-1	6-{4-[acetil(ciclopropil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de etilo	8 y 17	a	(400 MHz CDCl_3) δ : 0.80 - 0.94 (m, 4 H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.73 - 2.07 (m, 8 H), 2.22 (s, 3 H), 2.30 - 2.35 (m, 2 H), 2.46 - 2.62 (m, 2 H), 2.88 - 2.91 (m, 2 H), 3.88 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.08 - 4.20 (m, 3 H)	I	m/z 350 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+) a 3.45 min, activo para UV
1-2	6-{4-[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de etilo	2 y 17	a	(400 MHz, MeOD-d_4) δ : 1.10 - 1.30 (m, 6 H), 1.62 - 1.73 (m, 1 H), 1.73 - 2.00 (m, 5 H), 2.02 - 2.11 (m, 2 H), 2.14 (d, J = 2.8 Hz, 3 H), 2.34 - 2.44 (m, 2 H), 2.63 - 2.76 (m, 1 H), 2.93 - 3.03 (m, 2 H), 3.28 - 3.42 (m, 2 H), 3.65 - 3.77 (m, 0.5 H), 3.86 - 3.94 (m, 2 H), 3.98 - 4.05 (m, 2 H), 4.09 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.19 - 4.31 (m, 0.5 H)	I	m/z 338 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+) a 3.31 min, activo para UV
2-1	Isómero 2: 2-{4[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2 y 4	a	(400 MHz, MeOD-d_4) δ : 1.23 - 1.31 (m, 7 H), 1.68 - 1.99 (m, 10 H), 2.13 - 2.17 (m, 5 H), 2.79 - 3.07 (m, 3 H), 3.29 (m, 2 H), 3.37 - 3.44 (m, 4 H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 352 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+) a 3.46 min, activo para UV
2-2	Isómero 2: 2-{4[acetil(propan-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 26	a	(400 MHz, CDCl_3) δ : 1.14 - 1.42 (m, 8 H), 1.65 - 2.19 (m, 18 H), 2.41 - 3.14 (m, H), 3.21 - 3.58 (m, 4 H), 3.85 - 4.18 (m, 2 H)	I	m/z 366 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+) a 3.99 min, activo para UV
2-3	Isómero 1: 2-{4-[acetil(ciclopropil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 8	a	(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.81 - 0.87 (m, 4 H), 1.16 - 1.24 (m, 4 H), 1.80 - 1.91 (m, 4 H), 2.11 (s 3 H), 2.16 - 2.41 (m, 5 H), 2.64 - 2.90 (m, 4 H), 3.04 - 3.31 (m, 5 H), 3.40 - 3.69 (m, 2 H), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	F	m/z 364 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+) a 1.51 min, activo para UV
2-3	Isómero 2: 2-{4-[acetil(ciclopropil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 8	a	(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.67 - 0.90 (m, 5 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.51 - 2.05 (m, 9 H), 2.09 (s, 3 H), 2.56 - 2.68 (m, 2 H), 2.78 - 2.99 (m, 2 H), 3.11 - 3.30 (m, 5 H), 3.41 - 3.53 (m, 1 H), 3.77 - 3.89 (m, 1 H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	F	m/z 364 ($\text{M}+\text{H})^+$ (ES^+) a 1.51 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-4	Isómero 2: 2-{4-[ciclopropil(trifluoroacetil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 32	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 4 H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.80 -1.98 (m, 8 H), 2.11 2.27 (m, 4 H), 2.76 -3.02 (m, 4 H), 3.29 (s, 2 H), 3.41 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.77 -3.90 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 418 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.80 min, activo para UV
2-5	Isómero 2: 2-{4-[ciclopropil(propanoil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 28	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 0.80 -1.00 (m, 4 H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.25 -1.36 (m, 4 H), 1.73 -1.76 (m, 2 H), 1.87 -1.98 (m, 6 H), 2.07 -2.18 (m, 3 H), 2.59 -2.70 (m, 2 H), 2.77 2.84 (m, 1 H), 2.97 -3.00 (m, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.37 -3.43 (m, 3 H), 3.91 4.02 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.10 min, activo para UV
2-6	Isómero 2: 2-{4[acetil(ciclobutil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	10 y 4	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24 -1.40 (m, 1 H), 1.44 2.24 (m, 20 H), 2.31 -2.47 (m, 1 H), 2.58 -2.97 (m, 4 H), 3.15 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.25 -3.30 (m, 2 H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.28 min, activo para UV
2-7	Isómero 2: 2-{4[etil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	18 y 4	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.56 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.31 -1.40 (m, 2 H), 1.61 1.99 (m, 8 H), 1.94 -1.99 (m, 2 H), 2.58 -2.68 (m, 4 H), 2.78 -2.81 (m, 2 H), 3.13 -3.19 (m, 4 H), 3.26 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5.25 min, activo para UV
2-8	Isómero 2: 2-{4[ciclopropil(2-metoxietil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	21 y 4	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 0.41 -0.60 (m, 4 H), 1.27 (td, J = 7.0, 2.5 Hz, 3 H), 1.64 -1.73 (m, 2 H), 1.86 2.00 (m, 9 H), 2.14 -2.18 (m, 2 H), 2.68 -2.89 (m, 4 H), 3.01 -3.04 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.37 -3.40 (m, 4 H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.38 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-9	Isómero 2: 2-{4[ciclopropil(2-metoxi-2-oxoetil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	13 y 4	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.28 -0.34 (m, 2 H), 0.40 -0.47 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.32 -1.41 (m, 2 H), 1.62 (t, J = 11.5 Hz, 2 H), 1.72 -1.85 (m, 6 H), 1.94 -1.98 (m, 2 H), 2.17 -2.23 (m, 1 H), 2.55 -2.70 (m, 2 H), 2.76 -2.79 (m, 2 H), 3.14 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.24 -3.29 (m, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.99 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.35 min, activo para UV
2-10	Isómero 2: 2-{4[ciclopropil(1,2-oxazol-3-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	15 y 4	a	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.35 -0.44 (m, 2 H), 0.48 -0.60 (m, 2 H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.58 -2.14 (m, H), 2.49 -3.08 (m, 3 H), 3.24 -3.52 (m, 4 H), 3.95 (s, 2 H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H)	I	m/z 403 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.43 min, activo para UV
2-11	Isómero 2: 2-(4-[acetil(ciclopropil)amino]metil)piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 35	b	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.66 -0.75 (m, 2 H), 0.80 -0.93 (m, 2 H), 1.21 -1.41 (m, 5 H), 1.59 -2.10 (m, 11 H), 2.20 (s, 3 H), 2.59 -2.76 (m, 2 H), 2.79 -2.94 (m, 2 H), 3.19 -3.44 (m, 6 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	E	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.92 min, activo para UV
2-12	Isómero 2: 2-(4{[ciclopropil(propanoil)amino]metil)piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 36	b	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.64 -0.73 (m, 2 H), 0.83 -0.91 (m, 2 H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.21 -1.40 (m, 5 H), 1.57 -2.12 (m, 11 H), 2.45 -2.72 (m, 4 H), 2.74 -2.93 (m, 2 H), 3.17 -3.44 (m, 6 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	E	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.28 min, activo para UV
2-13	Isómero 2: 2-(4-{1[acetil(ciclopropil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 38	b	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.70 -0.89 (m, 4 H), 1.08 -1.31 (m, 8 H), 1.46 -2.09 (m, H), 2.16 (s, 3 H), 2.54 -2.72 (m, 2 H), 2.78 -2.95 (m, 2 H), 3.23 -3.41 (m, 5 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	E	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.16 min, activo para UV
2-14	Isómero 2: 2-(4-{1[ciclopropil(propanoil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 39	b	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.67 -0.78 (m, 2 H), 0.79 -0.94 (m, 2 H), 1.01 -1.34 (m, H), 1.50 (d, J = 11.5 Hz, 1 H), 1.57 -2.15 (m, H), 2.39 -2.73 (m, 4 H), 2.75 -2.98 (m, 2 H), 3.16 -3.47 (m, 5 H), 4.09 (d, J = 7.0 Hz, 2 H).	E	m/z 406 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.52 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-15	Isómero 2: 2-{4[acetil(ciclobutil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	4 y 23	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.22 -1.41 (m, 1 H), 1.46 -2.23 (m, 18 H), 2.35 2.45 (m, 1 H), 2.58 -2.70 (m, 2 H), 2.73 -2.92 (m, 3 H), 3.15 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 3.26 -3.31 (m, 3 H), 3.56 (s, 3 H)	I	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.99 min, activo para UV
2-16	Isómero 2: 2-{4[etil(formil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 42	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.17 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 1.23 -1.44 (m, 4 H), 1.56 1.95 (m, 9 H), 2.03 -2.28 (m, 2 H), 2.67 -2.92 (m, 1 H), 3.01 (d, J = 9.5 Hz, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.38 3.46 (m, 4 H), 3.46 -3.66 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.66 (s, 1 H), 8.06 -8.18 (m, 1 H)	I	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.50 min, activo para UV
2-17	Isómero 1: 2-{4[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	41 y 53	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.99 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.43 -1.49 (m, 1 H), 1.57 1.83 (m, 9 H), 1.94 -2.05 (m, 5 H), 2.57 -2.66 (m, 2 H), 2.82 (d, J = 9.8 Hz, 2 H), 3.12 -3.29 (m, 6 H), 3.57 (s, 3 H)	I	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.17 min, activo para UV
2-17	Isómero 2: 2-{4[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	41 y 53	a	(400 MHz DMSO-d ₆) δ: 0.98 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.42 -1.51 (m, 1 H), 1.51 1.90 (m, 9 H), 1.91 -2.04 (m, 5 H), 2.59 -2.65 (m, 2 H), 2.80 (d, J = 10.4 Hz, 2 H), 3.08 -3.32 (m, 6 H), 3.54 (s, 3 H)	I	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.24 min, activo para UV
2-18	Isómero 2: 2-{4[acetil(propil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 46	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.73 -0.92 (m, 3 H), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.35 -1.54 (m, 3 H), 1.56 -1.77 (m, 7 H), 1.77 -1.88 (m, 2 H), 1.92 -2.04 (m, 5 H), 2.59 -2.66 (m, 1 H), 2.76 2.86 (m, 2 H), 2.99 -3.12 (m, 2 H), 3.14 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.28 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.42 -3.57 (m, 1 H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.82 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-19	Isómero 1: 2-{4-[acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 47	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.17 -1.34 (m, 3 H), 1.65 1.86 (m, 3 H), 1.86 -1.96 (m, 6 H), 1.97 -2.08 (m, 2 H), 2.10 -2.19 (m, 5 H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 2.93 -3.42 (m, 2 H), 3.17 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 2 H), 3.33 (s, 2 H), 3.37 3.42 (m, 2 H), 3.61 -3.95 (m, 1 H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)	I	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.06 min, activo para UV
2-19	Isómero 2: 2-{4-[acetil(2-metilpropil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 47	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.64 -1.83 (m, 3 H), 1.85 2.14 (m, 11 H), 2.14 -2.30 (m, 2 H), 2.80 (dq, J = 14.8, 7.6 Hz, 1 H), 2.92 -3.06 (m, 2 H), 3.17 (dd, J = 11.7, 7.8 Hz, 2 H), 3.28 (s, 2 H), 3.40 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.64 -3.96 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)	I	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.20 min, activo para UV
2-20	Isómero 1: 2-{4-[acetil(ciclopropilmethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 50	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.38 -1.56 (m, 2 H), 1.58 1.70 (m, 1 H), 1.72 -1.88 (m, 1 H), 2.02 -2.30 (m, 1 H), 2.32 -2.51 (m, 4 H), 2.85 (d, J = 11.8 Hz, 1 H), 2.89 -3.19 (m, 9 H), 3.22 3.29 (m, 2 H), 3.80 -4.01 (m, 1 H), 4.03 -4.21 (m, 3 H), 4.36 (dd, J = 17.4, 6.4 Hz, 2 H), 4.43 -4.63 (m, 5 H), 4.75 -4.95 (m, 1 H), 5.26 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.79 min, activo para UV
2-20	Isómero 2: 2-{4-[acetil(ciclopropilmethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 50	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.48 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 2 H), 1.63 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 1.78 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.04 -2.26 (m, 1 H), 2.41 (t, J = 7.0 Hz, 4 H), 2.76 -2.90 (m, 1 H), 2.90 3.05 (m, 3 H), 3.05 -3.19 (m, 7 H), 3.28 (s, 2 H), 3.87 -4.04 (m, 1 H), 4.06 4.22 (m, 2 H), 4.34 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.42 (s, 2 H), 4.45 -4.48 (m, 1 H), 4.55 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.76 4.97 (m, 1 H), 5.25 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.90 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-21	Isómero 1: 2-(4-{acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 54	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.13 (s, 1 H), 1.20 -1.31 (m, 5 H), 1.56 -1.67 (m, 2 H), 1.67 -1.97 (m, 10 H), 1.98 -2.28 (m, 8 H), 2.45 (q, J = 12.3 Hz, 1 H), 2.64 -2.85 (m, 1 H), 2.97 (t, J = 9.5 Hz, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 3.33 -3.43 (m, 4 H), 3.59 3.76 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 406 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.59 min, activo para UV
2-21	Isómero 2: 2-(4-{acetil[(1-metilciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 54	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.12 (s, 1 H), 1.18 -1.37 (m, 5 H), 1.45 (s, 1 H), 1.59 -1.89 (m, 7 H), 1.89 1.98 (m, 4 H), 1.98 -2.23 (m, 8 H), 2.31 -2.56 (m, 1 H), 2.69 -2.86 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 10.1 Hz, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 3.33 -3.44 (m, 4 H), 3.55 -3.79 (m, 1 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 406 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.71 min, activo para UV
2-22	Isómero 2: 2-{4-[acetil(1-metilciclobutil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 56	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.46 -1.51 (m, 2 H), 1.52 1.60 (m, 2 H), 1.68 -1.98 (m, 10 H), 2.08 (d, J = 8.5 Hz, 4 H), 2.13 -2.32 (m, 2 H), 2.33 -2.45 (m, 2 H), 2.71 -2.88 (m, 3 H), 2.89 -3.03 (m, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 3.35 -3.43 (m, 3 H), 4.09 (q, J = 6.7 Hz, 2 H)	I	m/z 392 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.54 min, activo para UV
2-23 (*)	Isómero 2: 2-(4-{acetil[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4, 57 y 58	c	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.23 -1.36 (m, 6 H), 1.71 1.81 (m, 4 H), 1.87 -2.03 (m, 6 H), 2.11 -2.21 (m, 2 H), 2.18 (s, 3H), 2.77 2.88 (m, 1 H), 2.95 -3.07 (m, 3 H), 3.27 -3.31 (m, 2 H), 3.37 -3.47 (m, 3 H), 3.68 -3.79 (m, 1 H), 4.13 (q, J= 7.1 Hz, 2 H), 4.19 (d, J= 6.4 Hz, 2 H), 4.68 4.75 (m, 2 H)	I	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.58 min, activo para UV
2-24	Isómero 2: 2-{4[acetil(2,2-difluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 60	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.42 -1.54 (m, 1 H), 1.58 1.66 (m, 3 H), 1.66 -1.92 (m, 6 H), 1.92 -2.05 (m, 3 H), 2.11 (s, 2 H), 2.63 2.70 (m, 1 H), 2.78 -2.91 (m, 2 H), 3.08 -3.20 (m, 2 H), 3.22 -3.31 (m, 2 H), 3.45 -3.66 (m, 2 H), 3.67 3.84 (m, 1 H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.86 -6.35 (m, 1 H)	I	m/z 388 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.99 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-25	Isómero 2: 2-{4[acetil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 62	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.51 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.57 - 1.87 (m, 9 H), 1.96 - 2.02 (m, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 2.14 (s, 2 H), 2.56 2.72 (m, 1 H), 2.75 - 2.89 (m, 2 H), 3.14 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.26 - 3.32 (m, 2 H), 3.57 - 3.87 (m, 1 H), 3.94 - 4.12 (m, 3 H), 4.21 (q, J = 9.0 Hz, 1 H)	I	m/z 406 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.05 min, activo para UV
2-26	Isómero 1: 2-{4[acetil(2-fluoro-2-metilpropil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 64	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.20 - 1.33 (m, 6 H), 1.35 (s, 2 H), 1.38 (s, 1 H), 1.43 (s, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 1.82 - 2.05 (m, 7 H), 2.06 - 2.19 (m, 3 H), 2.23 (s, 2 H), 2.33 - 2.51 (m, 1 H), 2.78 (sxt, J = 8.3 Hz, 1 H), 2.92 - 3.06 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.42 3.80 (m, 3 H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)	I	m/z 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.94 min, activo para UV
2-26	Isómero 2: 2-{4[acetil(2-fluoro-2-metilpropil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 64	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.21 - 1.32 (m, 6 H), 1.35 (s, 2 H), 1.38 (s, 1 H), 1.44 (s, 1 H), 1.70 - 1.86 (m, 2 H), 1.86 - 2.06 (m, 7 H), 2.06 - 2.19 (m, 3 H), 2.23 (s, 2 H), 2.36 - 2.55 (m, 1 H), 2.73 - 2.94 (m, 1 H), 3.02 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.36 - 3.48 (m, 3 H), 3.48 - 3.82 (m, 3 H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)	I	m/z 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.05 min, activo para UV
2-27	Isómero 2: 2-{4[acetil(2,2-difluoropropil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 66	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.24 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.55 - 1.64 (m, 2 H), 1.69 1.97 (m, 10 H), 2.05 - 2.25 (m, 6 H), 2.71 - 2.85 (m, 1 H), 2.97 (t, J = 10.1 Hz, 2 H), 3.26 (s, 2 H), 3.34 3.42 (m, 2 H), 3.68 - 3.86 (m, 3 H), 4.09 (q, J = 6.9 Hz, 2 H)	I	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.95 min, activo para UV
2-28	Isómero 2: 2-{4[acetil(3,3-difluorociclobutil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 68	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.49 - 2.01 (m, 9 H), 2.07 2.22 (m, 5 H), 2.45 - 2.71 (m, 2 H), 2.80 (quin, J = 7.9 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 11.0 Hz, 2 H), 3.22 - 3.27 (m, 2 H), 3.40 (q, J = 6.7 Hz, 3 H), 3.48 - 3.89 (m, 4 H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 414 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.85 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-29	Isómero 1: 2-[4[acetil(2-metoxi-2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 70	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.15 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.24 - 1.32 (m, 3 H), 1.66 - 1.80 (m, 3 H), 1.85 2.04 (m, 5 H), 2.04 - 2.18 (m, 5 H), 2.21 (s, 1 H), 2.50 - 2.68 (m, 1 H), 2.69 2.85 (m, 1 H), 2.90 - 3.06 (m, 2 H), 3.23 (d, J = 2.9 Hz, 3 H), 3.35 - 3.44 (m, 5 H), 3.48 - 3.53 (m, 1 H), 3.58 - 3.72 (m, 1 H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)	I	m/z 410 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.98 min, activo para UV
2-29	Isómero 2: 2-[4[acetil(2-metoxi-2-metilpropil)amino]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 70	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.15 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.67 - 1.86 (m, 3 H), 1.86 - 1.99 (m, 5 H), 2.03 - 2.19 (m, 5 H), 2.21 (s, 1 H), 2.50 - 2.66 (m, 1 H), 2.71 - 2.89 (m, 1 H), 2.92 3.06 (m, 2 H), 3.23 (d, J = 3.9 Hz, 3 H), 3.28 (br. s., 2 H), 3.38 - 3.42 (m, 4 H), 3.56 - 3.76 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)	I	m/z 410 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.12 min, activo para UV
2-30	Isómero 1: 2-(4-{acetil[(1-metoxiciclobutil)methyl]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 71	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.17 (t, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.40 - 1.69 (m, 4 H), 1.69 1.88 (m, 8 H), 1.90 - 2.05 (m, 4 H), 2.10 (br. s., 2 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 2.23 2.42 (m, 1 H), 2.57 - 2.72 (m, 1 H), 2.73 - 2.95 (m, 2 H), 3.08 - 3.18 (m, 4 H), 3.18 - 3.29 (m, 4 H), 3.40 3.64 (m, 3 H), 4.01 (q, J = 7.3 Hz, 2 H)	I	m/z 422 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.03 min, activo para UV
2-30	Isómero 2: 2-(4-{acetil[(1-metoxiciclobutil)methyl]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 71	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.47 - 1.56 (m, 4 H), 1.66 1.88 (m, 9 H), 1.90 - 2.20 (m, 7 H), 2.22 - 2.37 (m, 1 H), 2.55 - 2.70 (m, 1 H), 2.76 - 2.83 (m, 2 H), 3.09 3.20 (m, 5 H), 3.27 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.40 - 3.60 (m, 3 H), 4.00 (d, J = 7.3 Hz, 2 H)	I	m/z 422 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.16 min, activo para UV
2-31 (*)	Isómero 1: 2-(4-{acetil[(1-hidroxiciclobutil)methyl]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 74	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.22 - 1.36 (m, 3 H), 1.56 2.28 (m, 20 H), 2.46 - 2.63 (m, 1 H), 2.74 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.08 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 4 H), 3.46 3.59 (m, 2 H), 3.70 - 3.82 (m, 1 H), 4.09 - 4.18 (m, 2 H). No se observó un protón intercambiable.	I	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.58 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-31 (*)	Isómero 2: 2-(4-{acetil[(1-hidroxiciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 74	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.57 - 2.28 (m, 20 H), 2.45 - 2.59 (m, 1 H), 2.75 - 2.91 (m, 1 H), 2.92 - 3.08 (m, 2 H), 3.25 - 3.32 (m, 2 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 3.48 - 3.61 (m, 2 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 4.13 (q, J = 6.9 Hz, 2 H). No se observó un protón intercambiable.	I	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.64 min, activo para UV
2-32	Isómero 2: 2-{4[acetil(metoxi)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 76	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.80 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 1.84 - 2.03 (m, 8 H), 2.11 (d, J = 2.4 Hz, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.80 (quin, J = 7.9 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 10.3 Hz, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.41 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.11 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.15 - 4.27 (m, 1 H)	I	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.59 min, activo para UV
2-33	Mezcla de isómero: 2-{4-[acetil(fenil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 78	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 - 1.32 (m, 5 H), 1.52 - 2.06 (m, 10 H), 2.40 - 2.85 (m, 5 H), 2.98 - 3.29 (m, 5 H), 3.83 - 4.16 (m, 2 H), 4.25 - 4.61 (m, 1 H), 7.06 - 7.32 (m, 2 H), 7.32 - 7.61 (m, 3 H)	I	m/z 400 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.09 min, activo para UV
2-34	Mezcla de isómero: 2-{4-[acetil(piridin-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 80	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.20 - 1.38 (m, 4 H), 1.38 - 1.56 (m, 2 H), 1.72 - 2.01 (m, 12 H), 2.02 - 2.15 (m, 1 H), 2.69 - 2.81 (m, 1 H), 2.85 - 2.99 (m, 2 H), 3.21 - 3.45 (m, 2 H), 4.05 - 16 (m, 2 H), 4.44 - 4.54 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, J = 7.6, 5.0, 0.9 Hz, 1 H), 8.02 (td, J = 7.7, 2.0 Hz, 1 H), 8.61 (dt, J = 4.4, 1.3 Hz, 1 H)	I	m/z 401 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.39 min, activo para UV
2-35	Isómero 2: 2-{4[acetil(bencil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 82	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.09 - 1.24 (m, 3 H), 1.38 - 1.60 (m, 4 H), 1.61 - 1.75 (m, 4 H), 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 1.91 - 1.97 (m, 4 H), 2.18 (s, 2 H), 2.71 - 2.79 (m, 3 H), 3.11 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 2 H), 3.20 - 3.31 (m, 2 H), 3.93 - 4.05 (m, 2 H), 4.43 - 4.63 (m, 2 H), 7.13 - 7.31 (m, 4 H), 7.32 - 7.42 (m, 1 H)	I	m/z 414 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.14 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-36	Isómero 2: 2-{4[acetil(1,3-oxazol-5-il)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 90	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.51 - 1.88 (m, 8 H), 1.89 - 2.09 (m, 4 H), 2.40 - 2.69 (m, 5 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 3.07 - 3.19 (m, 2 H), 3.20 - 3.29 (m, 2 H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.39 - 4.66 (m, 2 H), 6.88 - 7.17 (m, 1 H), 8.16 - 8.36 (m, 1 H)	I	m/z 405 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.38 min, activo para UV
2-37	Isómero 2: 2-{4[acetil(1,3-oxazol-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro [3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 93	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.66 - 2.03 (m, 10 H), 2.04 - 2.29 (m, 5 H), 2.71 - 2.89 (m, 1 H), 2.96 - 3.05 (m, 2 H), 3.21 - 3.45 (m, 4 H), 3.82 - 3.96 (m, 1 H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.61 - 4.77 (m, 2 H), 7.03 - 7.25 (m, 1 H), 7.82 - 7.98 (m, 1 H)	I	m/z 405 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.36 min, activo para UV
2-38	Isómero 2: 2-{4-[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1 ² H ₂)-etilo	114, 3, 115 y 116	d	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.11 - 1.33 (m, 6 H), 1.64 - 2.02 (m, 10 H), 2.08 - 2.20 (m, 4 H), 2.75 - 2.86 (m, 1 H), 2.96 - 3.06 (m, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.35 - 3.45 (m, 4 H), 3.66 - 3.77 (m, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.37 min, activo para UV
2-39	Isómero 2: 2-{4-[etil(metoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 94	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.64 - 2.00 (m, 10 H), 2.13 (ddd, J = 9.7, 7.3, 2.6 Hz, 2 H), 2.80 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.99 (d, J = 11.5 Hz, 2 H), 3.19 - 3.45 (m, 6 H), 3.70 (s, 3 H), 3.79 - 3.93 (m, 1 H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2 H)	I	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.26 min, activo para UV
2-40	Isómero 2: 2-{4[(etoxicarbonil)(etil)amino]piperidin-1-il}6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 95	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.03 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6 H), 1.46 - 1.81 (m, 6 H), 1.94 - 2.04 (m, 4 H), 2.77 - 2.86 (m, 2 H), 3.07 - 3.15 (m, 4 H), 3.16 - 3.49 (m, 6 H), 4.01 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 4 H)	I	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.52 min, activo para UV
2-41	Isómero 2: 2-{4[(metoxicarbonil) (propan-2-il)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 96	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.18 - 1.31 (m, 9 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 1.82 - 2.04 (m, 6 H), 2.04 - 2.17 (m, 4 H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 2.89 - 3.00 (m, 2 H), 3.24 - 3.44 (m, 6 H), 3.69 (s, 3 H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.36 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-42	Isómero 2: 2-{4[(metoxicarbonil) (2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 98	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.22 -1.30 (m, 3 H), 1.72 1.80 (m, 2 H), 1.82 -2.01 (m, 8 H), 2.07 -2.17 (m, 2 H), 2.73 -2.85 (m, 1 H), 2.94 -3.04 (m, 2 H), 3.24 3.29 (m, 2 H), 3.36 -3.45 (m, 2 H), 3.58 -3.70 (m, 1 H), 3.70 -3.80 (m, 3 H), 3.95 -4.06 (m, 2 H), 4.07 4.16 (m, 2 H)	I	m/z 422 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.67 min, activo para UV
2-43	Isómero 2: 2-(4-[(2-metoxietoxi)carbonil](2,2,2-trifluoroethyl)amino)piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 99	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.46 -1.60 (m, 2 H), 1.76 2.00 (m, 9 H), 2.08 -2.18 (m, 2 H), 2.59 -2.89 (m, 4 H), 2.93 -3.02 (m, 2 H), 3.17 -3.50 (m, 10 H), 4.11 (d, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 467 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.56 min, activo para UV
2-44	Isómero 2: 2-{4[(dimetilcarbamoil)(etil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 101	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.10 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.79 -1.91 (m, 2 H), 1.92 2.18 (m, 6 H), 2.21 -2.32 (m, 2 H), 2.35 -2.52 (m, 2 H), 2.87 (s, 6 H), 3.12 3.57 (m, 10 H), 4.12 (d, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 381 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.92 min, activo para UV
2-45	Isómero 2: 2-{4[etil(2-fluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 103	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.27 -1.45 (m, 2 H), 1.49 2.06 (m, 10 H), 2.24 -2.90 (m, 8 H), 3.04 -3.34 (m, 6 H), 3.99 (d, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 356 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.17 min, activo para UV
2-46	Isómero 2: 2-{4[(2,2-difluoroethyl)(etil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 105	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.95 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.10 -1.22 (m, 3 H), 1.26 1.41 (m, 2 H), 1.57 -1.80 (m, 8 H), 1.93 -2.06 (m, 2 H), 2.37 -2.66 (m, 5 H), 2.69 -2.85 (m, 4 H), 3.15 3.30 (m, 4 H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 375 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.56 min, activo para UV
2-47 (*)	Isómero 2: 2-{4[(metoxicarbonil) (oxetan-3-il)amino]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4, 57, 106 y 40	c	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.62 -1.72 (m, 2 H), 1.89 2.06 (m, 6 H), 2.09 -2.20 (m, 2 H), 2.76 -2.90 (m, 1 H), 2.96 -3.04 (m, 2 H), 3.30 (s, 2 H), 3.37 -3.48 (m, 4 H), 3.62 -3.73 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.71 4.78 (m, 2 H), 4.81 -5.00 (m, 3 H)	I	m/z 396 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.96 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-48	Isómero 2: 2-{4[ciclopropil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 109	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.33 -0.52 (m, 4 H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.42 1.88 (m, 10 H), 1.92 -2.02 (m, 2 H), 2.13 -2.23 (m, 1 H), 2.54 -2.67 (m, 2 H), 2.76 -2.86 (m, 2 H), 3.14 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.22 3.36 (m, 4 H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 404 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5.47 min, activo para UV
2-49	Isómero 2: 2-{4[ciclopropil(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 111	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 0.40 -0.63 (m, 4 H), 0.87 0.99 (m, 1 H), 1.19 -1.36 (m, 3 H), 1.57 -1.78 (m, 3 H), 1.82 -2.05 (m, 8 H), 2.07 -2.25 (m, 2 H), 2.77 2.88 (m, 4 H), 2.94 -3.07 (m, 2 H), 3.25 -3.55 (m, 4 H), 3.60 -3.75 (m, 2 H), 4.11 (d, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.76 min, activo para UV
2-50	Isómero 2: 2-{4[ciclobutil(2-hidroxietil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 113	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.21 -1.43 (m, 3 H), 1.46 1.67 (m, 5 H), 1.67 -2.02 (m, 10 H), 2.30 -2.49 (m, 4 H), 2.65 -2.71 (m, 1 H), 2.75 -2.83 (m, 2 H), 3.11 3.17 (m, 2 H), 3.23 -3.33 (m, 4 H), 3.99 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.26 -4.32 (m, 1 H)	I	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.95 min, activo para UV
2-51	Isómero 2: 2-{4-[(2-hidroxietil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 117	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.54 -1.69 (m, 2 H), 1.83 1.94 (m, 2 H), 1.93 -2.16 (m, 6 H), 2.15 -2.25 (m, 2 H), 2.69 -2.79 (m, 1 H), 2.82 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.95 -3.06 (m, 1 H), 3.06 3.18 (m, 2 H), 3.20 -3.33 (m, 4 H), 3.44 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.60 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2 H). No se observó un protón intercambiable.	I	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.25 min, activo para UV
2-52	Isómero 2: 2-{4-[(2-metoxietil)(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 119	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.48 -1.60 (m, 2 H), 1.78 1.88 (m, 4 H), 1.88 -2.02 (m, 4 H), 2.09 -2.18 (m, 2 H), 2.61 -2.72 (m, 1 H), 2.73 -2.83 (m, 1 H), 2.86 (t, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.98 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.19 -3.31 (m, 4 H), 3.35 (s, 3H), 3.42 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.47 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 422 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.97 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-53	Isómero 2: 2-{4[ethyl(oxetan-3-il)amino]piperidin-1-il}-6-azaespri[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 120	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.39 - 1.59 (m, 2 H), 1.65 1.78 (m, 2 H), 1.81 - 2.02 (m, 6 H), 2.09 - 2.18 (m, 2 H), 2.51 - 2.64 (m, 1 H), 2.73 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.76 - 2.86 (m, 1 H), 2.99 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.41 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.09 - 4.23 (m, 3 H), 4.64 - 4.71 (m, 4 H)	I	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.66 min, activo para UV
2-54	Isómero 2: 2-{4[oxetan-3-il(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespri[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 122	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.39 - 1.52 (m, 2 H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 2 H), 1.78 - 2.00 (m, 6 H), 2.09 - 2.18 (m, 2 H), 2.60 - 2.71 (m, 1 H), 2.72 - 2.84 (m, 1 H), 2.97 (d, J = 9.8 Hz, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.41 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 3.50 (q, J = 9.5 Hz, 2 H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 4.33 - 4.40 (m, 1 H), 4.63 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 4.74 (t, J = 7.2 Hz, 2 H)	I	m/z 420 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.49 min, activo para UV
2-55	Isómero 2: 2-{4-[(2cianoethyl)(ethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespri[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 124	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.50 - 1.63 (m, 2 H), 1.79 1.89 (m, 4 H), 1.89 - 2.02 (m, 4 H), 2.10 - 2.20 (m, 2 H), 2.55 (t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.65 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.73 - 2.86 (m, 4 H), 2.98 (d, J = 12.0 Hz, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.42 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H)	I	m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.20 min, activo para UV
2-56	Isómero 2: 2-(4-{ethyl[2-(metilsulfonil)ethyl]amino}piperidin-1-il)-6-azaespri[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 126	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.54 - 1.67 (m, 2 H), 1.77 2.02 (m, 8 H), 2.09 - 2.19 (m, 2 H), 2.58 - 2.70 (m, 3 H), 2.74 - 2.84 (m, 1 H), 2.95 - 3.08 (m, 7 H), 3.22 3.31 (m, 4 H), 3.42 (q, J = 6.5 Hz, 2 H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 416 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.74 min, activo para UV
2-57	Isómero 2: 2-{4[ethyl(metoxi)amino]piperidin-1-il}-6-azaespri[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 128	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.57 - 1.69 (m, 2 H), 1.82 2.00 (m, 8 H), 2.09 - 2.17 (m, 2 H), 2.56 - 2.66 (m, 1 H), 2.74 - 2.86 (m, 3 H), 2.96 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.42 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 3.56 (s, 3H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)	I	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.30 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-58	Isómero 2: 2-{4-[(2-hidroxietil)(fenil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 130	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.56 - 1.70 (m, 4 H), 1.74 - 1.90 (m, 6 H), 1.91 - 2.08 (m, 2 H), 2.64 - 2.73 (m, 1 H), 2.86 (d, J = 11.7 Hz, 2 H), 3.17 (d, J = 4.1 Hz, 2 H), 3.19 - 3.35 (m, 4 H), 3.40 - 3.48 (m, 2 H), 3.49 - 3.59 (m, 1 H), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.78 (br. s, 1 H), 6.59 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.12 - 7.18 (m, 2 H)	I	m/z 402 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.72 min, activo para UV
2-59	Isómero 2: 2-{4[bencil(2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 132	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.36 - 1.50 (m, 2 H), 1.49 - 1.61 (m, 2 H), 1.63 - 1.77 (m, 4 H), 1.77 - 1.87 (m, 2 H), 1.91 - 2.00 (m, 2 H), 2.32 - 2.44 (m, 1 H), 2.56 - 2.62 (m, 1 H), 2.81 (d, J = 11.3 Hz, 2 H), 3.13 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.23 - 3.33 (m, 4 H), 3.82 (s, 2 H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.21 - 7.28 (m, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 4 H)	I	m/z 454 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5.89 min, activo para UV
2-60	Isómero 2: 2-{4[etil(1,3-oxazol-5-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 133	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.35 - 1.47 (m, 2 H), 1.60 - 1.72 (m, 4 H), 1.73 - 1.90 (m, 4 H), 1.94 - 2.03 (m, 2 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 2.77 - 2.86 (m, 2 H), 3.10 - 3.22 (m, 2 H), 3.25 - 3.33 (m, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 4.01 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.02 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H)	I	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.85 min, activo para UV
2-61	Isómero 2: 2-{4-[(2-fluoroethyl)(1,3-oxazol-5-ilmetil)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 135	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.53 - 1.68 (m, 2 H), 1.81 - 2.03 (m, 8 H), 2.08 - 2.19 (m, 2 H), 2.57 - 2.68 (m, 1 H), 2.73 - 2.84 (m, 1 H), 2.89 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 2.92 - 3.03 (m, 3 H), 3.29 (s, 2 H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 4.37 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.49 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H)	I	m/z 409 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.82 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-62	Isómero 2: 2-{4[(1,3-oxazol-5-il)metil](2,2,2-trifluoroethyl)amino]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 136	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.52 - 1.66 (m, 2 H), 1.82 - 2.02 (m, 8 H), 2.12 - 2.20 (m, 2 H), 2.65 - 2.77 (m, 1 H), 2.81 - 2.93 (m, 1 H), 2.97 - 3.08 (m, 2 H), 3.25 - 3.32 (m, 4 H), 3.41 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H)	l	m/z 445 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.47 min, activo para UV
2-63	Isómero 2b: 2-(4-{1[acetil(etil)amino]propil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 138	e	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 0.82 - 0.97 (m, 3 H), 1.12 - 1.42 (m, 10 H), 1.43 - 2.01 (m, 10 H), 2.03 - 2.25 (m, H), 2.69 - 2.83 (m, 1 H), 2.85 - 3.06 (m, 2 H), 3.14 - 3.33 (m, 4 H), 3.37 - 3.46 (m, 2 H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)	l	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.99 min, activo para UV
2-64	Isómero 2: 2-(4-{2-[acetil(etil)amino]propan-2-il}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 140	a	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.20 - 1.31 (m, 6 H), 1.31 - 1.43 (m, 2 H), 1.43 (s, 6 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.71 - 1.80 (m, 2 H), 1.88 - 2.00 (m, 4 H), 2.08 - 2.20 (m, 5 H), 2.69 - 2.82 (m, 2 H), 2.94 - 3.03 (m, 2 H), 3.29 (s, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 4 H), 4.12 (q, J = 6.8 Hz, 2 H)	l	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.01 min, activo para UV
2-65	Isómero 1a: 2-{4-[1(1 H-pirazol-1-il) etil]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 144	f	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.08 - 1.42 (m, 7 H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.68 - 1.97 (m, 8 H), 2.05 - 2.21 (m, 2 H), 2.72 - 2.82 (m, 1 H), 2.82 - 2.91 (m, 1 H), 2.95 - 3.03 (m, 1 H), 3.35 - 3.41 (m, 3 H), 4.09 - 4.20 (m, 3 H), 6.30 (t, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)	l	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.87 min, activo para UV
2-65	Isómero 2a: 2-{4-[1(1 H-pirazol-1-il) etil]piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 144	f	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.06 - 1.43 (m, 7 H), 1.52 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.64 - 2.02 (m, 8 H), 2.04 - 2.19 (m, 2 H), 2.69 - 2.81 (m, 1 H), 2.81 - 2.91 (m, 1 H), 2.93 - 3.02 (m, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 3 H), 4.06 - 4.22 (m, 3 H), 6.30 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 2.0 Hz, 1 H)	l	m/z 361 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4.18 min, activo para UV

(continuación)

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ^1H	Método LCMS	Datos LCMS
2-66	Isómero 2: 2-[4-(1feniletoxi)piperidin-1-il]-6-azaespri[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 147	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 3 H), 1.35 - 1.51 (m, 2 H), 1.58 1.70 (m, 1 H), 1.71 - 1.92 (m, 6 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.44 - 2.67 (m, 4 H), 3.11 - 3.22 (m, 3 H), 3.27 (q, J = 1.0 Hz, 2 H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.62 (q, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.23 7.30 (m, 1 H), 7.31 - 7.40 (m, 4 H)	I	m/z 387 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5.29 min, activo para UV
2-67	Isómero 2: 2-[4(bencilsulfanil)piperidin-1-il]-6-azaespri[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	4 y 150	a	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.35 - 1.49 (m, 2 H), 1.68 1.91 (m, 8 H), 1.92 - 2.02 (m, 2 H), 2.56 - 2.71 (m, 4 H), 3.15 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.28 (q, J = 6.9 Hz, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.21 7.28 (m, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 4 H)	I	m/z 389 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5.37 min, activo para UV
3-1	Racémico: 6-{4-[acetil(ciclopropil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespri[3.4]octano-2-carboxilato de etilo	8 y 30	a	(400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.80 - 0.94 (m, 4 H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.50 - 1.58 (m, 1 H), 1.69 - 2.20 (m, H), 2.23 (s, 3 H), 2.46 - 2.62 (m, 2 H), 2.99 - 3.09 (m, 2 H), 3.76 - 3.91 (m, 4 H) 4.11 (q, J = 7.0 Hz, 2 H)	I	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.60 min, activo para UV
3-2	Isómero 2: 6-{4-[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespri[3.4]octano-2-carboxilato de metilo	2 y 152	9	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.09 - 1.29 (m, 3 H), 1.48 1.62 (m, 1 H), 1.64 - 2.02 (m, 8 H), 2.03 - 2.26 (m, 6 H), 2.61 - 2.74 (m, 1 H), 3.07 - 3.19 (m, 2 H), 3.28 - 3.44 (m, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.76 - 3.98 (m, 4 H), 4.21 - 4.33 (m, 1 H)	I	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.11 min, activo para UV
3-3	Isómero 2: 6-{4[acetil(etil)amino]piperidin-1-il}-2-azaespri[3.4]octano-2-carboxilato de etilo	2 y 153	9	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ: 1.11 - 1.29 (m, 6 H), 1.49 1.62 (m, 1 H), 1.65 - 2.03 (m, 8 H), 2.04 - 2.13 (m, 1 H), 2.15 (d, J = 4.6 Hz, 3 H), 2.16 - 2.24 (m, 2 H), 2.61 - 2.74 (m, 1 H), 3.08 3.18 (m, 2 H), 3.29 - 3.42 (m, 2 H), 3.76 - 3.96 (m, 4 H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.22 - 4.32 (m, 1 H)	I	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 3.43 min, activo para UV

(*) Ejemplo de referencia

ACTIVIDAD BIOLÓGICAEJEMPLO A5 Ensayos de fosfo-ERK1/2

Se realizaron ensayos funcionales utilizando el ensayo Alphascreen Surefire phospho-ERK1/2 (Crouch & Osmond,

10 Comb. Chem. High Throughput Screen, 2008). La fosforilación de ERK1/2 es una consecuencia posterior de la activación del receptor acoplado a proteínas Gq/11 y Gi/o, lo que lo hace muy adecuado para la evaluación de los receptores M₁, M₃ (Gq/11 acoplado) y M₂, M₄ (Gi/o acoplado), en lugar de utilizar diferentes formatos de ensayo para diferentes subtipos de receptores. Las células CHO que expresan de manera estable el receptor M₁, M₂, M₃ o M₄ muscarínico humano se sembraron (25 K/pozo) sobre placas de cultivo de tejidos de 96 pozos en MEM-alfa + FBS dializado al 10 %. Una vez adheridas, las células se privaron de suero durante la noche. La estimulación con agonista se realizó mediante la adición de 5 µl de agonista a las células durante 5 min (37 °C). Se eliminó el medio y se agregaron 50 µl de tampón de lisis. Después de 15 min, se transfirió una muestra de 4 µl a una placa de 384 pozos y se agregaron 7 µl de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante 2 h con agitación suave en la oscuridad y luego se leyeron sobre un lector de placas PHERAstar. Las cifras de pEC₅₀ y E_{máx} se calcularon a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor.

20 Los resultados se establecen en la Tabla 4 a continuación.

Para cada ejemplo que contiene el sistema de anillo de 6-azaespiro[3.4]octano existen dos diastereómeros que se han separado, a menos que se indique lo contrario, y asignado (Isómero 1, Isómero 2) en base a su tiempo de retención de LCMS analítico. En la mayoría de los ejemplos, el isómero 1 no está activo. Cuando existen otros isómeros (quirales), estos a veces se han separado y asignado (Isómero 1a, Isómero 1b) en base a su tiempo de retención de separación quiral.

30 Para cada ejemplo que contiene el sistema de anillo de 2-azaespiro [3.4] octano existen dos enantiómeros que han sido separados, a menos que se indique lo contrario, y asignados (Isómero 1, Isómero 2) en base a su tiempo de retención de separación quiral.

35 Los datos analíticos para los isómeros activos se presentan en la Tabla 3. Los datos para varios compuestos débilmente activos se incluyen en la Tabla 4 para resaltar la preferencia de la estereoquímica absoluta.

Ej. No.	Actividad muscarínica			
	pEC ₅₀ M1 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M2 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M3 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M4 (% de Emáx cf. ACh)
ACh	8.3 (102)	7.8 (105)	8.1 (115)	8.1 (110)
1-1	5.6 (72)	NT	NT	6.5 (77)
1-2	5.2 (59)	NT	NT	6.6 (103)
2-1 Isómero 2	6.3 (88)	<4.7 (15)	<4.7 (13)	7.9 (108)
2-2 Isómero 2	6.2 (91)	<4.7 (18)	<4.7 (9)	7.4 (99)
2-3 Isómero 1	5.7 (78)	NT	NT	<4.7 (13)
2-3 Isómero 2	6.7 (93)	<4.7 (13)	<4.7 (6)	7.5 (93)
2-4 Isómero 2	6.7 (104)	<4.7 (3)	<4.7 (9)	7.5 (114)
2-5 Isómero 2	6.2 (57)	<4.7 (5)	<4.7 (5)	7.0 (91)
2-6 Isómero 2	7.0 (101)	<4.7 (7)	<4.7 (14)	7.5 (98)
2-7 Isómero 2	7.1 (120)	<4.7 (16)	<4.7 (10)	7.9 (118)
2-8 Isómero 2	<4.7 (4)	<4.7 (6)	<4.7 (6)	7.7 (57)

ES 2 980 578 T3

(continuación)

Tabla 4

Actividad muscarínica

Ej. No.	pEC ₅₀ M1 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M2 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M3 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M4 (% de Emáx cf. ACh)
2-9 Isómero 2	<4.7 (14)	<4.7 (6)	<4.7 (5)	7.0 (92)
2-10 Isómero 2	6.1 (42)	<4.7 (11)	<4.7 (7)	7.5 (122)
2-11 Isómero 2	<4.7 (9)	NT	NT	6.5 (25)
2-12 Isómero 2	<4.7 (6)	NT	NT	6.7 (41)
2-13 Isómero 2	<4.7 (18)	<4.7 (5)	<4.7 (4)	6.9 (88)
2-14 Isómero 2	5.6 (47)	<4.7 (12)	<4.7 (5)	7.0 (108)
2-15 Isómero 2	6.3 (117)	NT	NT	6.7 (95)
2-16 Isómero 2	6.4 (89)	<4.7 (5)	<4.7 (2)	7.4 (91)
2-17 Isómero 1	<4.7 (27)	NT	NT	5.9 (87)
2-17 Isómero 2	5.9 (80)	NT	NT	6.7 (92)
2-18 Isómero 2	5.7 (89)	NT	NT	6.7 (107)
2-19 Isómero 1	5.9 (32)	NT	NT	6.6 (62)
2-19 Isómero 2	7.0 (115)	<4.7 (31)	<4.7 (58)	7.2 (118)
2-20 Isómero 1	<4.7 (17)	NT	NT	6.0 (36)
2-20 Isómero 2	6.7 (113)	<4.7 (60)	<4.7 (33)	7.4 (108)
2-21 Isómero 1	4.8 (51)	NT	NT	6.5 (46)
2-21 Isómero 2	7.2 (89)	<4.7 (18)	<4.7 (22)	6.8 (93)
2-22 Isómero 2	6.5 (132)	NT	NT	7.1 (139)
2-23 Isómero 2 (*)	5.9 (43)	NT	NT	6.2 (65)
2-24 Isómero 2	6.4 (91)	<4.7 (5)	<4.7 (17)	8.0 (124)
2-25 Isómero 2	5.4 (125)	NT	NT	7.0 (101)
2-26 Isómero 1	<4.7 (23)	NT	NT	6.0 (52)
2-26 Isómero 2	6.4 (109)	NT	NT	7.2 (114)
2-27 Isómero 2	6.2 (108)	NT	NT	7.1 (105)
2-28 Isómero 2	6.8 (124)	NT	NT	6.6 (80)
2-29 Isómero 1	<4.7 (17)	NT	NT	5.9 (56)

ES 2 980 578 T3

(continuación)

Tabla 4

Actividad muscarínica

Ej. No.	pEC ₅₀ M1 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M2 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M3 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M4 (% de Emáx cf. ACh)
2-29 Isómero 2	6.7 (99)	5.9 (29)	<4.7 (73)	6.8 (84)
2-30 Isómero 1	5.9 (33)	NT	NT	6.9 (59)
2-30 Isómero 2	7.0 (104)	5.3 (42)	<4.7 (26)	7.1 (96)
2-31 Isómero 1 (*)	5.4 (27)	NT	NT	6.7 (62)
2-31 Isómero 2 (*)	6.4 (78)	NT	NT	7.4 (95)
2-32 Isómero 2	5.6 (82)	<4.7 (9)	<4.7 (5)	7.4 (115)
2-33 Mezcla de isómeros	6.7 (97)	NT	NT	6.7 (78)
2-34 Mezcla de isómeros	6.8 (116)	NT	NT	6.2 (56)
2-35 Isómero 2	7.4 (85)	<4.7 (21)	<4.7 (34)	6.9 (72)
2-36 Isómero 2	5.6 (45)	NT	NT	6.2 (71)
2-37 Isómero 2	5.9 (26)	NT	NT	6.2 (55)
2-38 Isómero 2	6.2 (76)	<4.7 (21)	< 5.2 (1)	7.7 (115)
2-39 Isómero 2	6.5 (39)	<4.7 (12)	<4.7 (25)	7.6 (126)
2-40 Isómero 2	6.3 (39)	<4.7 (32)	<4.7 (9)	7.2 (110)
2-41 Isómero 2	6.5 (109)	<4.7 (57)	< 4.7 (1)	7.8 (127)
2-42 Isómero 2	5.8 (120)	<4.7 (21)	<4.7 (39)	7.0 (112)
2-43 Isómero 2	5.6 (35)	NT	NT	6.9 (91)
2-44 Isómero 2	5.6 (55)	NT	NT	6.4 (80)
2-45 Isómero 2	6.2 (30)	<4.7 (9)	<4.7 (16)	7.2 (45)
2-46 Isómero 2	6.5 (63)	<4.7 (5)	<4.7 (12)	8.1 (98)
2-47 (*) Isómero 2	6.4 (113)	6.3 (29)	5.9 (63)	7.2 (90)
2-48 Isómero 2	7.4 (117)	4.9 (68)	5.1 (53)	7.4 (75)
2-49 Isómero 2	<4.7 (8)	NT	NT	5.9 (78)
2-50 Isómero 2	<4.7 (17)	NT	NT	6.6 (70)
2-51 Isómero 2	6.5 (84)	<4.7 (18)	<4.7 (22)	7.7 (89)
2-52 Isómero 2	6.4 (93)	<4.7 (7)	<4.7 (7)	7.6 (106)

(continuación)

Tabla 4

Actividad muscarínica				
Ej. No.	pEC ₅₀ M1 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M2 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M3 (% de Emáx cf. ACh)	pEC ₅₀ M4 (% de Emáx cf. ACh)
2-53 Isómero 2	<4.7 (42)	NT	NT	6.6 (62)
2-54 Isómero 2	6.6 (106)	<4.7 (28)	<4.7 (20)	7.5 (98)
2-55 Isómero 2	<4.7 (161)	<4.7 (15)	<4.7 (5)	7.6 (65)
2-56 Isómero 2	< 4.7 (7)	NT	NT	5.9 (41)
2-57 Isómero 2	6.0 (40)	< 4.7 (11)	< 4.7 (23)	7.4 (107)
2-58 Isómero 2	5.9 (63)	NT	NT	6.6 (74)
2-59 Isómero 2	<4.7 (9)	<4.7 (9)	<4.7 (14)	7.1 (52)
2-60 Isómero 2	<4.7 (62)	<4.7 (20)	<4.7 (56)	7.2 (111)
2-61 Isómero 2	<4.7 (21)	<4.7 (52)	<4.7 (65)	7.4 (101)
2-62 Isómero 2	6.0 (85)	<4.7 (12)	<4.7 (11)	7.7 (106)
2-63 Isómero 2b	<4.7 (7)	NT	NT	6.2 (86)
2-64 Isómero 2	5.6 (46)	<4.7 (2)	<4.7 (4)	7.5 (128)
2-65 Isómero 1a	5.1 (45)	NT	NT	<4.7 (14)
2-65 Isómero 2a	6.0 (43)	<4.7 (15)	<4.7 (15)	6.7 (45)
2-66 Isómero 2	<4.7 (59)	<4.7 (17)	<4.7 (8)	7.4 (76)
2-67 Isómero 2	<4.7 (19)	<4.7 (2)	<4.7 (2)	7.5 (55)
3-1 Racémico	<4.7 (19)	<4.7 (2)	<4.7 (5)	8.0 (46)
3-2 Isómero 2	6.5 (42)	<4.7 (29)	<4.7 (37)	7.5 (94)
3-3 Isómero 2	<4.7 (18)	<4.7 (3)	<4.7 (21)	8.4 (93)

(*) Ejemplo de referencia

EJEMPLO B

Efecto de un nuevo compuesto de prueba y xanomelina sobre la hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas

- 5 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 se puede representar completamente mediante un solo procedimiento experimental. El comportamiento de tipo antipsicótico se evaluó en ratas mediante la inhibición de la hiperactividad (o hiperlocomoción) provocada por la 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 dopamínérgica. Como control positivo se empleó una dosis de xanomelina previamente observada para reducir significativamente la hiperactividad inducida por d-anfetamina. El análisis estadístico normalmente involucró un análisis de covarianza de tres vías o regresión robusta con tratamiento, día y estante como factores y actividad durante los 30 minutos previos al tratamiento como covariable, seguido de pruebas de comparación múltiple apropiadas. Un valor de AP de <0.05 se consideró estadísticamente significativo y se marcó de acuerdo con lo anterior en todas las cifras posteriores.
- 10
- 15

Los datos para el Isómero 2 del Ejemplo 2-1 se muestran en la Figura 1.

EJEMPLO C

5 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

(i) Formulación de comprimidos

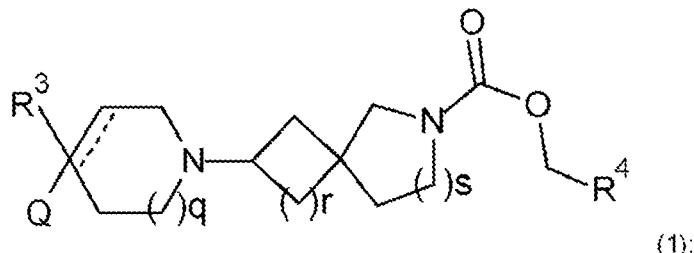
- 10 Se prepara una composición de comprimido que contiene un compuesto de la fórmula (1) o fórmula (1a) al mezclar 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y al comprimir para formar un comprimido de manera conocida.

(ii) Formulación en cápsulas

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1):

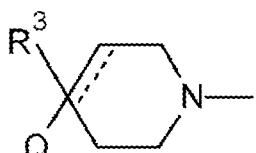


5

o una sal del mismo,
en donde:

- 10 q es 1;
 r es 1 o 2;
 s es 0 o 1, donde el total de r y s es 1 o 2;
 R³ es hidrógeno;
 15 R⁴ es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C₁₋₆ no aromático que está opcionalmente sustituido con uno a seis
 átomos de flúor;

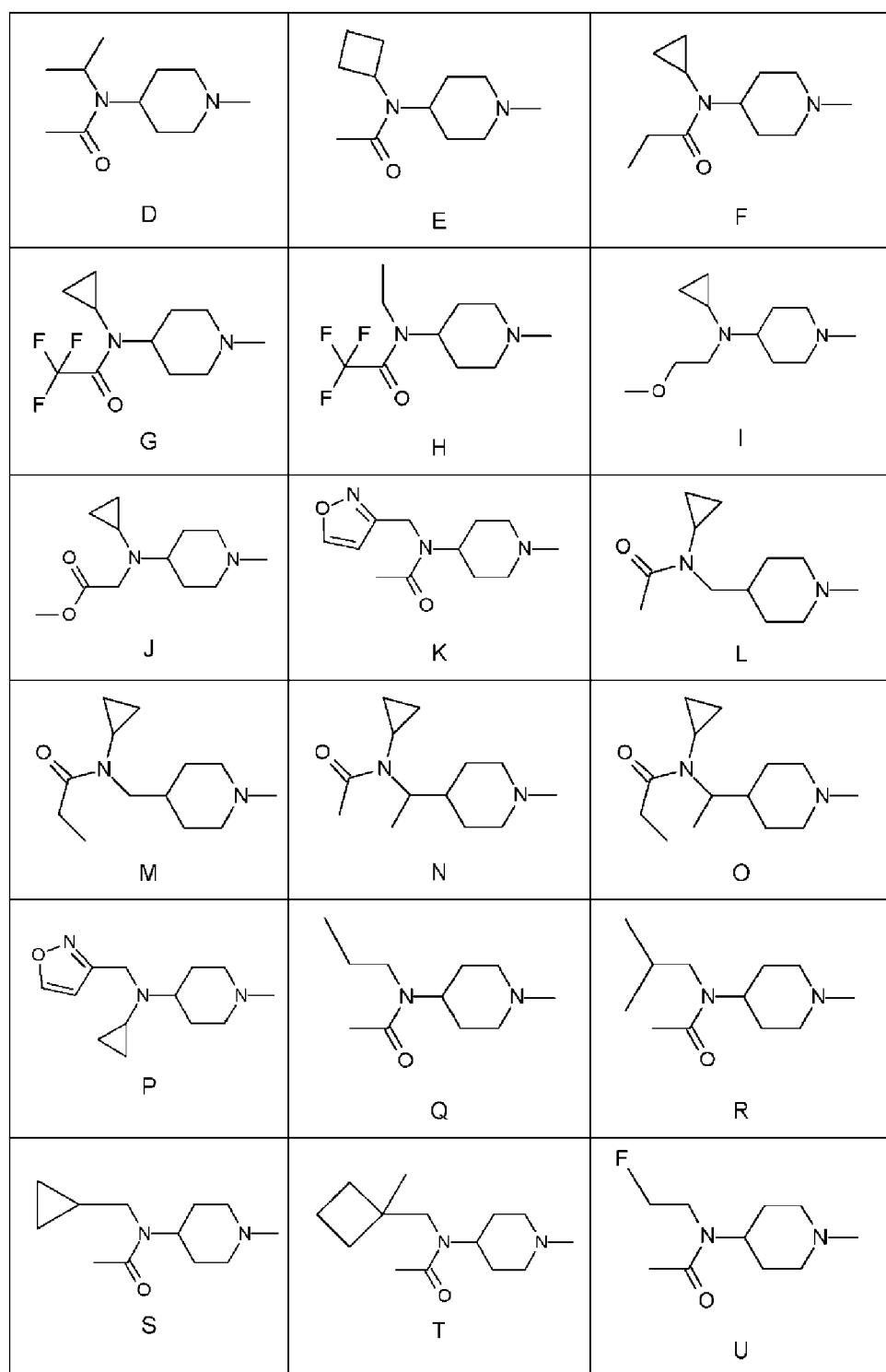
y en donde el resto:

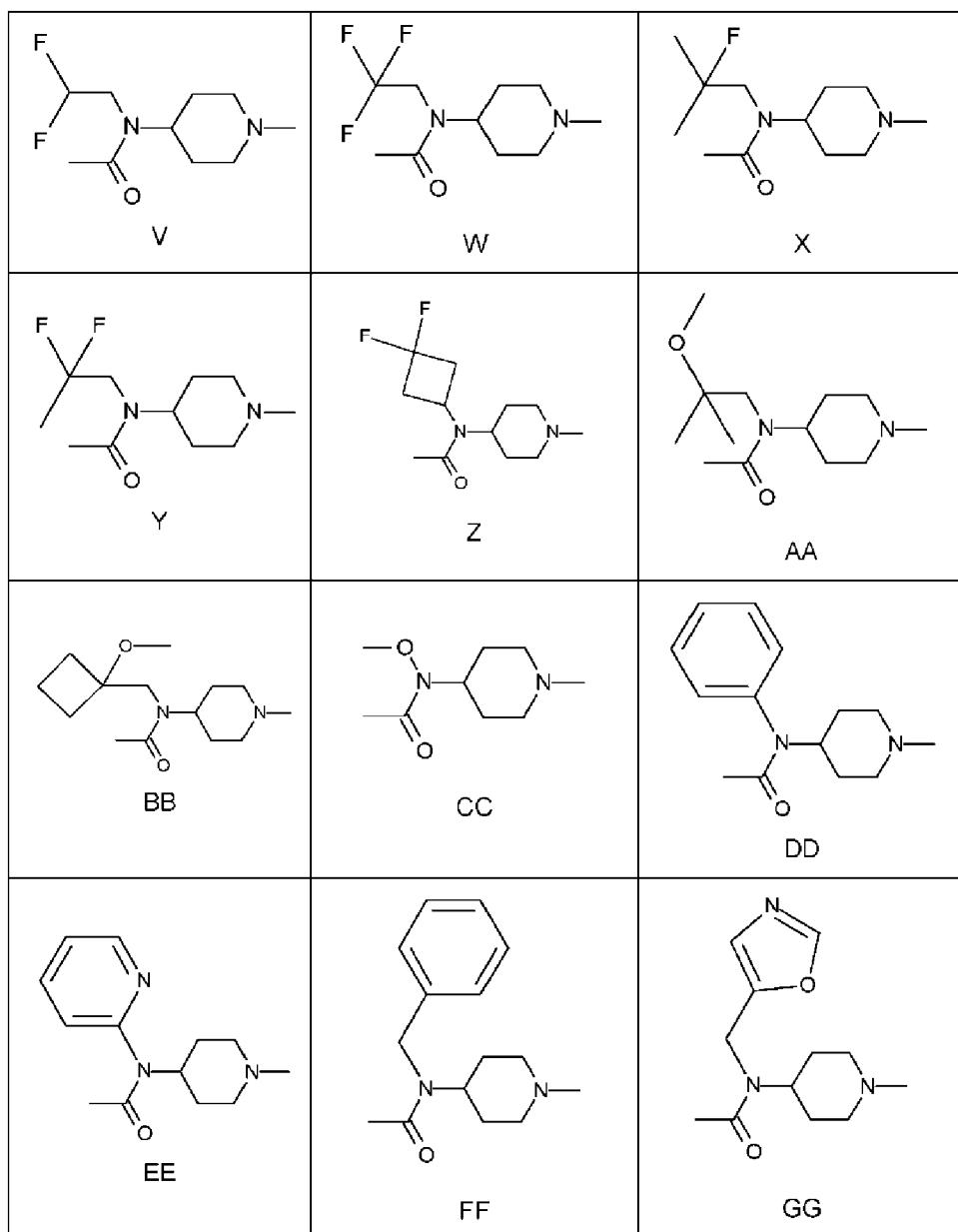


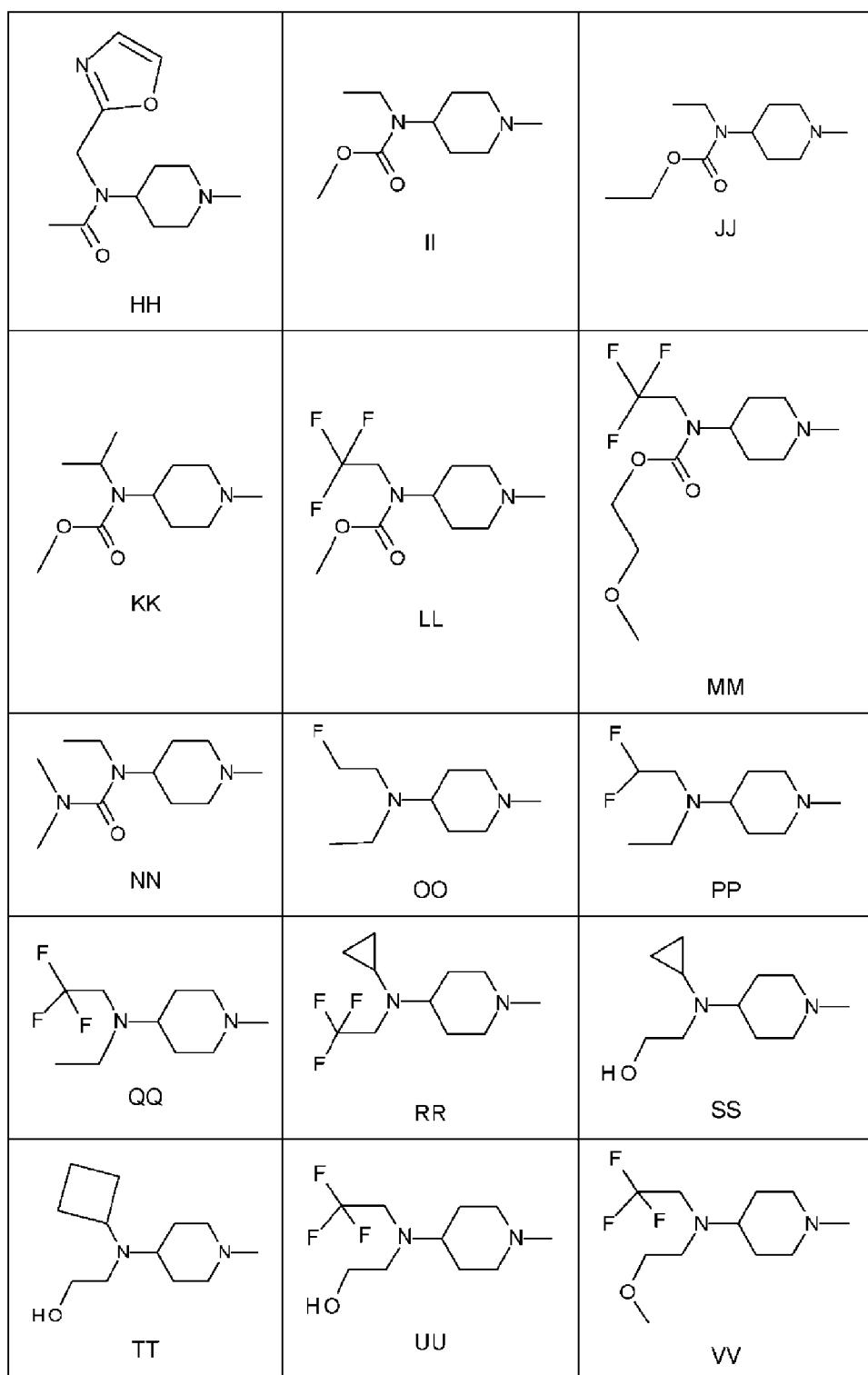
20

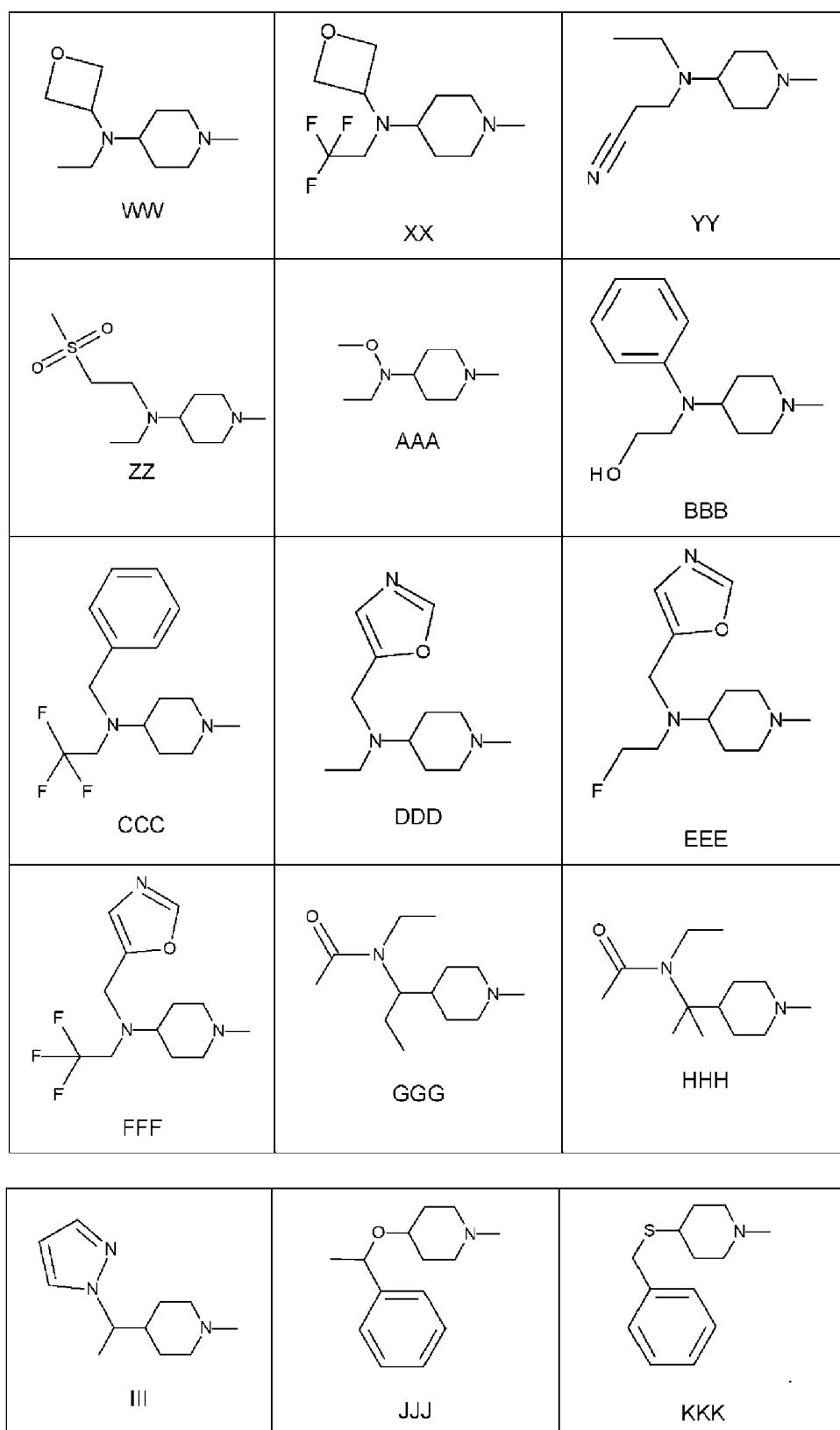
se selecciona de los grupos A a KKK:

 A	 B	 C
-------	-------	-------









5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

r es 1; y
s es 1.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:
 R⁴ se selecciona de hidrógeno y metilo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

5 2-(4-{{acetil(ciclopropil)amino]metil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{{ciclopropil(propanoil)amino]metil}piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{1-[acetil(ciclopropil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{1-[ciclopropil(propanoil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 10 2-(4-{acetil[(1-metoxiciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{1-[acetil(etil)amino]propil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{2-[acetil(etil)amino]propan-2-il}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-(4-{1-(1H-pirazol-1-il)etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 15 2-[4-(1-feniletoxi)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;
 2-[4-(bencilsulfanil)piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo;

y sales de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

20 2-(4-{{ciclopropil(propanoil)amino]metil}piperidin-1-il}-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

25 2-(4-{1-[acetil(ciclopropil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

2-(4-{1-[ciclopropil(propanoil)amino]etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

30 2-(4-{acetil[(1-metoxiciclobutil)metil]amino}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

35 2-(4-{1-[acetil(etil)amino]propil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

2-(4-{2-[acetil(etil)amino]propan-2-il}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

40 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

2-(4-{1-(1H-pirazol-1-il)etil}piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

45 12. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

46 13. Una composición farmacéutica que comprende:

un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o

una sal de acuerdo con la reivindicación 12;

50 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

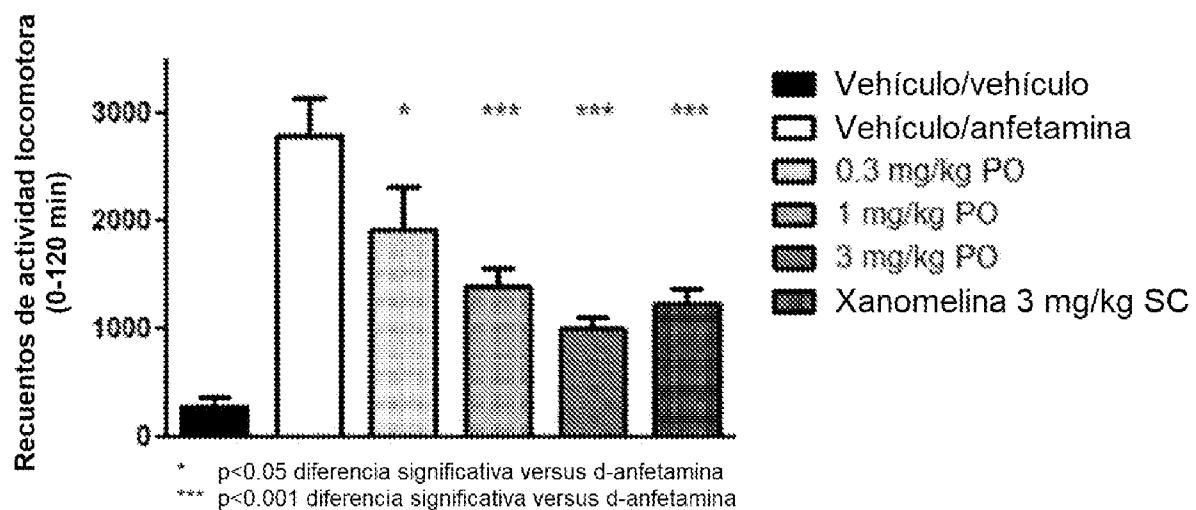
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11;

55 una sal de acuerdo con la reivindicación 12; o

una composición de acuerdo con la reivindicación 13;

para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o para el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, o para el tratamiento de adicción, o para el tratamiento de trastornos del movimiento.

60 15. Un compuesto, sal o composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el tratamiento es tratamiento de enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy o esquizofrenia.

Figura 1

Isómero 2 del Ejemplo 2-1