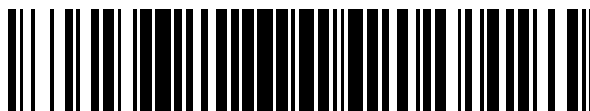


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 772**

51 Int. Cl.:  
**C07D 211/74** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08806636 .0**  
96 Fecha de presentación: **09.09.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2197843**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.06.2010**

54 Título: **Derivados de piperidina como agonistas de receptores muscarínicos**

30 Prioridad:  
**11.09.2007 US 971288 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**30.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**30.03.2012**

73 Titular/es:  
**AstraZeneca AB**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:  
**CHENG, Yun-Xing;**  
**LUO, Xuehong;**  
**SANTHAKUMAR, Vijayaratnam y**  
**TOMASZEWSKI, Miroslaw, Jerzy**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 377 772 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**

Derivados de piperidina como agonistas de receptores muscarínicos

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

## 1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a agonistas de receptores muscarínicos. La presente invención también proporciona composiciones que comprenden tales agonistas, y métodos para tratar con ellas enfermedades mediadas por receptores muscarínicos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos que pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor, la enfermedad de Alzheimer, y/o esquizofrenia.

## 2. Discusión de la tecnología relevante

- 10 El neurotransmisor acetilcolina se une a dos tipos de receptores colinérgicos: la familia ionotrópica de receptores nicotínicos y la familia metabotrópica de receptores muscarínicos. Los receptores muscarínicos pertenecen a la gran superfamilia de receptores acoplados a proteína G asociados a la membrana plasmática (GPCRs), y muestran un grado notablemente elevado de homología entre especies y subtipos de receptores. Estos receptores muscarínicos M1-M5 se expresan de manera predominante en el sistema nervioso parasimpático que ejerce un control excitador e
- 15 inhibidor sobre los tejidos centrales y periféricos y participa en varias funciones fisiológicas, que incluyen el ritmo cardíaco, vigilia, cognición, procesamiento sensorial, y control motor.

- Los agonistas muscarínicos, tales como muscarina y pilocarpina, y los antagonistas, tales como atropina, se han conocido durante más de un siglo, pero se han hecho muy pocos progresos en el descubrimiento de compuestos selectivos de subtipos de receptores, por lo que se hace difícil asignar funciones específicas a los receptores individuales. Véase, p.ej., DeLapp, N. et al., "Therapeutic Opportunities for Muscarinic Receptors in the Central Nervous System", *J. Med. Chem.*, 43(23), págs. 4333-4353 (2000); Hulme, E. C. et al., "Muscarinic Receptor Subtypes", *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, págs. 633-673 (1990); Caulfield, M. P. et al., "Muscarinic Receptors-Characterization, Coupling, and Function", *Pharmacol. Ther.*, 58, págs. 319-379 (1993); Caulfield, M. P. et al., *International Union of Pharmacology. XVII. Classification of Muscarinic Acetylcholine Receptors*, *Pharmacol. Rev.*, 50, págs. 279-290 (1998).
- 20
- 25

La familia de receptores muscarínicos es el objetivo de un gran número de agentes farmacológicos usados para diversas enfermedades, que incluyen fármacos importantes para EPOC, asma, incontinencia urinaria, glaucoma, esquizofrenia, Alzheimer (inhibidores de AChE), y dolor.

- Por ejemplo, se ha demostrado que los agonistas de receptores muscarínicos de acción directa son antinociceptivos en una diversidad de modelos animales de dolor agudo (Bartolini A., Ghelardini C., Fantetti L., Malcangio M., Malmberg-Aiello P., Giotti A. Role of muscarinic receptor subtypes in central antinociception. *Br. J. Pharmacol.* 105:77-82, 1992.; Capone F., Aloisi A. M., Carli G., Sacerdote P., Pavone F. Oxotremorine-induced modifications of the behavioral and neuroendocrine responses to formalin pain in male rats. *Brain Res.* 830:292-300, 1999.)
- 30

- Unos cuantos estudios han examinado el papel de la activación de los receptores muscarínicos en estados de dolor crónico o neuropático. En estos estudios, se ha demostrado que la elevación directa e indirecta del tono colinérgico mejora la alodinia táctil tras la administración intratecal en un modelo de ligadura espinal de dolor neuropático en ratas, y este efecto se invirtió de nuevo mediante los antagonistas muscarínicos (Hwang J.-H., Hwang K.-S., Leem J.-K., Park P.-H., Han S.-M., Lee D.-M. The antiallodynic effects of intrathecal cholinesterase inhibitors in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 90:492-494, 1999; Lee E. J., Sim J. Y., Park J. Y., Hwang J. H., Park P. H., Han S. M. Intrathecal carbachol and clonidine produce a synergistic antiallodynic effect in rats with a nerve ligation injury. *Can J Anaesth* 49:178-84, 2002. ). Así, se ha demostrado que la activación directa o indirecta de los receptores muscarínicos provoca una actividad analgésica aguda y mejora el dolor neuropático. Los agonistas muscarínicos y AChE-Is no se usan clínicamente de manera generalizada, debido a su propensión a inducir una diversidad de efectos adversos cuando se administran a seres humanos. Los efectos secundarios indeseables incluyen una salivación y sudoración excesivas, motilidad gastrointestinal aumentada, y bradicardia, entre otros efectos adversos. Estos efectos secundarios están asociados a la expresión ubicua de la familia muscarínica de receptores en todo el cuerpo.
- 35
- 40
- 45

Se describen compuestos que tienen actividad en los receptores muscarínicos en los documentos WO9716192 y WO 2007036711

50 **DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES**

Hasta la fecha, se han clonado y secuenciado cinco subtipos de receptores muscarínicos (M1-M5) a partir de una diversidad de especies, con distribuciones diferenciales en el cuerpo.

Por lo tanto, era deseable proporcionar moléculas que permitiesen la modulación selectiva, por ejemplo, de los receptores muscarínicos que controlan la función nerviosa central, sin activar también los receptores muscarínicos que controlan las funciones cardíaca, gastrointestinal o glandular.

5 También existe la necesidad de métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por receptores muscarínicos.

También existe la necesidad de moduladores de receptores muscarínicos que sean selectivos para los subtipos M1-M5.

El término " $C_{m-n}$ " o "grupo  $C_{m-n}$ " se refiere a cualquier grupo que tiene de  $m$  a  $n$  átomos de carbono.

10 El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente saturado que comprende 1 a alrededor de 12 átomos de carbono. Los ejemplos ilustrativos de alquilos incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo  $C_{1-6}$ , tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, y hexilo, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, y octilo. Un alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

20 El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada monovalente que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono y que comprende al menos 2 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. El enlace doble de un alqueno puede estar sin conjugar o conjugado a otro grupo insaturado. Los grupos alqueno adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alqueno  $C_{2-6}$ , tales como vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, 2-etilhexenilo, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo)-pentenilo. Un alqueno puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo que contiene un anillo monovalente saturado que comprende al menos 3 hasta alrededor de 12 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalquilo  $C_{3-7}$ , tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, y terpenos cíclicos y bicíclicos saturados. Un cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el cicloalquilo es un anillo monocíclico o un anillo bicíclico.

El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático, (p.ej.,  $4n + 2$  electrones deslocalizados), y que comprende 5 hasta alrededor de 14 átomos de carbono.

30 El término "heterociclo" se refiere a una estructura o molécula que contiene anillos, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como parte de la estructura del anillo, y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el/los anillo(s). El heterociclo puede estar saturado o insaturado, conteniendo uno o más dobles enlaces, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar condensados o sin condensar. Los anillos condensados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical monovalente derivado de un heterociclo eliminando un hidrógeno de él.

40 Heterociclilo incluye, por ejemplo, heterociclilos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepinilo, homopiperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo y hexametilenoóxido.

45 Además, heterociclilo incluye heterociclilos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

50 Adicionalmente, heterociclilo abarca heterociclilos policíclicos (incluyendo tanto aromáticos como no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromano, isocromano, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizino, isoindolilo, indazolilo, purinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo,

fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, 1,2-bencisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo y quinolizidinilo.

- 5 Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclos policíclicos en los que la fusión de anillos entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Los ejemplos de dichos heterociclos enlazados incluyen quinuclidinilo y diazabicyclo[2.2.1]heptilo; y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático.

- 10 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, 1 a 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y que no tiene ninguna insaturación. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, pirrolidino, piperidinilo, piperidino, piperazinilo, piperazino, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, y piranilo. Un grupo heterocicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes adecuados. Preferiblemente, el grupo heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico, más preferiblemente, un anillo monocíclico, en el que el anillo comprende de 3 a 6 átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, denominado en la  
15 presente memoria heterocicloalquilo C<sub>3-6</sub>.

La expresión "de seis miembros" se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos en el anillo.

La expresión "de cinco miembros" se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos en el anillo.

Un heteroarilo de anillo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos en el anillo, donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan independientemente entre N, O y S.

- 20 Los ejemplos de heteroarilos anulares de cinco miembros son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos en el anillo, donde 1, 2 ó 3 átomos del anillo se seleccionan independientemente entre N, O y S.

- 25 Los ejemplos de heteroarilos de anillo de seis miembros son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y pirdiazinilo.

El término "alcoxi" se refiere a radicales de fórmula general -O-R, en la que R se selecciona de un radical hidrocarburo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

- 30 "TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

"LC/MS preparativa (pH elevado)" significa cromatografía líquida de alto rendimiento con detección de masas a escala preparativa. Condiciones utilizadas- Columna: Waters X-Bridge Prep C18 OBD, 30 x 50 mm, tamaño de partículas 5 um, Fase móvil: A= Agua NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 10 mM (pH 10) y B: MeCN.

- 35 "LC/MS preparativa (pH bajo)" significa cromatografía líquida de alto rendimiento con detección de masas a escala preparativa. Condiciones utilizadas- Columna: Waters Synergy Polar Prep C18 OBD, 30 x 50 mm, tamaño de partículas 4 um, Fase móvil: A= 0,05% de TFA en Agua y B: MeCN.

"HATU" significa hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

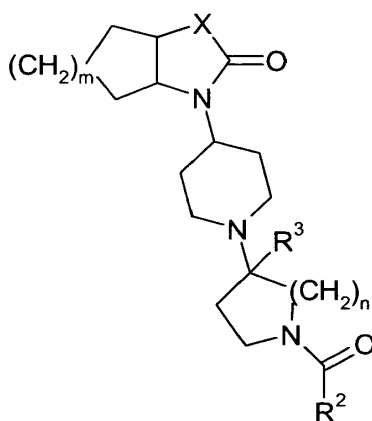
"DCC" significa N,N'-Diciclohexilcarbodiimida.

"EDC" significa hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. "CDI" significa 1,1'-Carbonildiimidazol.

- 40 "DIPEA" significa Diisopropiletilamina.

Los compuestos descritos en esta solicitud se pueden nombrar con el programa informático de nomenclatura de la IUPAC Lexichem (versión 1.4 / versión 1.6)

En un aspecto, una realización de la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla del mismo:



!

donde

5  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , en la que dicho cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$ , alquinoilo  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$  están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de fenilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heteroarilo  $C_{3-5}$ , -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', halógeno, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR', y -C(=O)-NRR';

10  $R^3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$  halogenado;

15 p es 1, 2, 3 ó 4; m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4;

X se selecciona independientemente de NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR, y CRR'; y

cada R, R' es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenoilo  $C_{2-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  halogenado,

con la condición de que dicho compuesto no se seleccione de

20 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-etil-piperidin-1-carboxilato de etilo;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-propil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-2-ona;

25 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;

4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;

4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-etil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;

30 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-propil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo; y

4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-propil-piperidin-1-carboxilato de etilo.

En otra realización,  $R^2$  se selecciona de alcoxi  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquinoilo  $C_{3-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ , alquilo  $C_{1-6}$  halogenado, y cicloalquilo  $C_{3-6}$  halogenado.

En otra realización, R<sup>2</sup> es etoxi e isopropiloxi.

En una realización adicional, X se selecciona de NH y CH<sub>2</sub>.

5 En otra realización, R<sup>2</sup> se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, propinilo, butinilo, 4-heptilo, 2-metil-1-propilo, bencilo, dihidrobenzofurano, 2-oxopirrolidinil-etilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, benciloxi, isopropenoxi, isobutoxi, cicloalcoxi C<sub>3-6</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, azetidino, metilamino, y etilamino, que están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de amino, halógeno, fenilo, morfolinilo, CF<sub>3</sub>, -C(=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub> y -CN.

En otra realización, R<sup>3</sup> se selecciona de metilo, fluorometilo, difluorometilo, y trifluorometilo.

10 En una realización particular, R<sup>3</sup> es metilo.

En una realización adicional, n es 1.

En otra realización, n es 2.

En otra realización, m es 2.

En una realización adicional, X se selecciona de NH y N-R, en la que R es alqueno C<sub>2-3</sub> o alquilo C<sub>1-3</sub>.

15 En otra realización, X es NH.

En otra realización, X es CH<sub>2</sub>.

En una realización adicional, la invención proporciona un compuesto seleccionado de

20 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo;

4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;

(3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona;

25 4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo;

4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;

(3aR,7aR)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona;

30 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;

3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo;

35 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de prop-2-inilo;

3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de metilo;

3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;

40 4-[4-[(cis)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo;

4-[4-[(cis)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;

- 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- (3aR,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona;
- 5 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de but-2-inilo;
- 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de prop-2-inilo;
- (3aS,7aS)-3-[1-(4-metil-1-propanoil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-ona;
- 10 Diastereómero 1 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo;
- Diastereómero 2 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo;
- 15 Diastereómero 1 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;
- Diastereómero 2 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;
- 3-[4-[(3aS,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;
- 20 enantiómeros de los mismos, diastereómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.
- En otra realización, la invención proporciona 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereoméricas, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye todos los posibles enantiómeros, diastereoisómeros, racematos o mezclas de los mismos, de un compuesto de la fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, por separación cromatográfica quiral de un racemato, por síntesis a partir de materiales ópticamente activos o por síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos en adelante.
- 30 Se apreciará también que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de Fórmula I. Se entenderá además que la presente invención abarca los tautómeros de los compuestos de la Fórmula I.
- 35 Debe entenderse también que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo, hidratadas, así como sin solvatar. Se entenderá además que la presente invención abarca todas las formas solvatadas tales de los compuestos de la Fórmula I.
- 40 Dentro del alcance de la invención también están las sales de los compuestos de la Fórmula I. De manera general, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquilamina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible preparar una sal correspondiente de metal alcalino (tal como sodio, potasio o litio) o un metal alcalinotérreo (tal como calcio) tratando un compuesto de la presente invención que tiene un protón adecuadamente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenol, con un equivalente de un hidróxido o alcóxido de un metal alcalino o alcalinotérreo (tal como el etóxido o metóxido), o una amina orgánica adecuadamente básica (tal como colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.
- 45 En una realización, el compuesto de la Fórmula I anterior se puede convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.
- 50

- Ahora se ha descubierto que los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como agonistas de los receptores M1. Más en particular, los compuestos de la invención exhiben actividad selectiva como agonistas de los receptores M1 y son útiles en terapia, especialmente para el alivio de diversos estados de dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista no se debe interpretar, sin embargo, como exhaustiva. Además, los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados patológicos en los que está presente o implicada una disfunción de los receptores M1. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar el cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, depresión, obesidad, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.
- 5
- En una realización particular, los compuestos se pueden usar para tratar la esquizofrenia o la enfermedad de Alzheimer.
- 10
- En otra realización, los compuestos se pueden usar para tratar el dolor.
- En otra realización particular, los compuestos se pueden usar para tratar el dolor neuropático.
- 15
- Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, diversas alergias, para uso como agentes antitumorales y agentes antivirales.
- Los compuestos de la invención son útiles en estados patológicos donde está presente o implicada la degeneración o disfunción de receptores M1 en ese paradigma. Esto puede implicar el uso de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención en técnicas diagnósticas y aplicaciones de imagen tales como tomografía de emisión de positrones (PET).
- 20
- Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de la diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés tales como trastornos de estrés post-traumático, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastorno obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, diversas enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, diversos trastornos gastrointestinales, p.ej., estreñimiento, trastornos gastrointestinales funcionales tales como Síndrome del Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, lesión cerebral traumática, apoplejía, cardioprotección después del infarto de miocardio, obesidad, lesión espinal y adicción a drogas, incluyendo el tratamiento del abuso del alcohol, nicotina, opioides y otras drogas, y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.
- 25
- Los compuestos de la invención son útiles como agentes analgésicos para el uso durante el cuidado con anestesia general y anestesia monitorizada. A menudo se usan combinaciones de agentes con diferentes propiedades para conseguir un equilibrio de efectos necesarios para mantener el estado anestésico (p.ej. amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Están incluidos en esta combinación los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueantes neuromusculares y opioides.
- 30
- También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la fórmula I anterior, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente.
- 35
- La invención describe también un método para el tratamiento de un sujeto que padece cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente, por el cual se administra una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I anterior a un paciente que necesita tal tratamiento.
- 40
- Por tanto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, para uso en terapia.
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.
- 45
- En el contexto de la presente memoria descriptiva, la terminología "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados del mismo modo. El término "terapia", dentro del contexto de la presente invención, engloba además administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, para mitigar bien un estado de enfermedad preexistente, aguda o crónica, o bien una dolencia recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de dolencias recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.
- 50
- Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de diversos estados de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral. En una realización particular, los compuestos son útiles en la terapia para el dolor



neuropático. En una realización aún más particular, los compuestos son útiles en la terapia para el dolor neuropático crónico.

5 En el uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, el compuesto de la invención se puede administrar en forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía, que incluye vía oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, transdérmica, intracerebroventricular y mediante inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

10 La dosificación dependerá de la ruta de administración, la gravedad de la enfermedad, la edad y peso del paciente y otros factores normalmente considerados por el médico asistente, cuando se determina el régimen individual y nivel de dosificación más apropiado para un paciente particular.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes, aceptables farmacéuticamente pueden ser bien sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

15 Un excipiente sólido puede ser una o más sustancias, que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes disgregantes de comprimidos; también puede ser un material encapsulante.

20 En los polvos, el excipiente es un sólido finamente dividido, que está en mezcla con el compuesto de la invención finamente dividido, o el principio activo. En los comprimidos, el principio activo se mezcla con el vehículo que tiene las propiedades aglutinantes necesarias, en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones en supositorios, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao y el ingrediente activo se dispersa en ella mediante, por ejemplo, agitación. Después, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar.

25 Los excipientes adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares.

30 El término "composición" también pretende incluir la formulación del principio activo con material de encapsulación como excipiente, proporcionando una cápsula en la que el principio activo (con o sin otros excipientes) está rodeado por un excipiente que está así en combinación con él. De manera similar, se incluyen los sellos.

Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas se pueden usar como formas farmacéuticas sólidas adecuadas para administración oral.

35 Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones en agua estéril o en propilenglicol con agua, de los compuestos activos pueden ser preparaciones líquidas adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas se pueden formular también como solución en disolución acuosa de polietilenglicol.

40 Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, agentes aromatizantes, estabilizantes y agentes espesantes adecuados, como se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden preparar dispersando el principio activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas y naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0,05% a 99% p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 50% p, del compuesto de la invención, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz para la práctica de la presente invención puede ser determinado mediante el uso de criterios conocidos, que incluyen la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, e interpretado dentro del contexto de la enfermedad que se está tratando o que se está previniendo, por alguien con experiencia habitual en la técnica.

50 Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la Fórmula I definido anteriormente para la fabricación de un medicamento.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

5 Se proporciona adicionalmente el uso de cualquier compuesto acorde con la Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la terapia de diversos estados de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer y dolor visceral.

Un aspecto adicional de la invención es un método para la terapia de un sujeto que padece cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente, por el cual se administra una cantidad eficaz de un compuesto según la Fórmula I anterior a un paciente que necesita tal terapia.

10 Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En particular, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para terapia, más en particular para la terapia del dolor.

15 Además, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso en cualquiera de las afecciones discutidas anteriormente.

20 En una realización adicional, un compuesto de la presente invención, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, se puede administrar de manera concurrente, simultánea, secuencial o por separado con uno o más compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) seleccionado(s) de los siguientes:

25 (i) antidepresivos tales como amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos;

30 (ii) antipsicóticos atípicos que incluyen, por ejemplo, quetiapina e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s) de los mismos; amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, litio, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, quetiapina, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes de los mismos;

35 (iii) antipsicóticos que incluyen, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

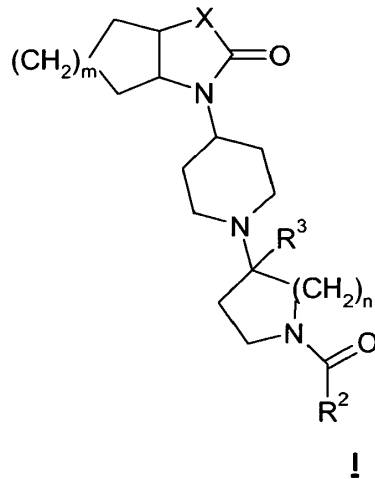
40 (iv) ansiolíticos que incluyen, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos tales como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

45 (v) anticonvulsivos que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

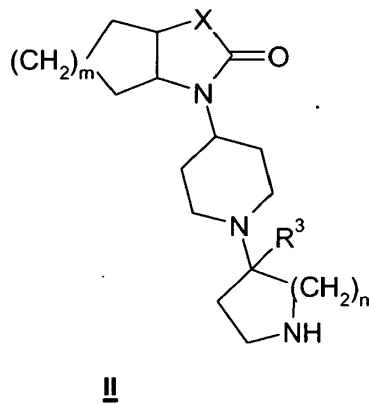
(vi) terapias del Alzheimer que incluyen, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

50 (vii) terapias del Parkinson que incluyen, por ejemplo, deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la reabsorción de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de Nicotina, agonistas de Dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;

- (viii) terapias para la migraña que incluyen, por ejemplo, almotriptan, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, pergolida, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;
- 5 (ix) terapias para apoplejía que incluyen, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmotepalasa, repinotan, traxoprodil y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;
- (x) terapias para la incontinencia urinaria por vejiga hiperactiva que incluyen, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;
- 10 (xi) terapias para el dolor neuropático que incluyen, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablin y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;
- (xii) terapias para el dolor nociceptivo tales como celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofen, naproxen, paracetamol y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos;
- 15 (xiii) terapias para el insomnio que incluyen, por ejemplo, alobarbitol, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butobarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, mecloqualona, melatonina, mefobarbital, metaqualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos; y
- 20 (xiv) estabilizantes del estado de ánimo que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamilo, y equivalentes e isómero(s) y metabolito(s) farmacéuticamente activo(s) de los mismos.
- Tales combinaciones emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descrito en la presente memoria, y el otro compuesto o compuestos farmacéuticamente activos dentro de los intervalos de dosis aprobados y/o las dosis descritas en las referencias de publicaciones.
- 25 En una realización adicional, un compuesto de la presente invención, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, se puede administrar de manera concurrente, simultánea, secuencial o por separado con uno o más compuesto(s) farmacéuticamente activo(s) seleccionado(s) de buprenorfina; dezocina; diacetilmorfina; fentanilo; acetato de levometadilo; meptazino; morfina; oxicodona; oximorfona; remifentanilo; sufentanilo; y tramadol.
- 30 En una realización particular, puede ser especialmente eficaz administrar una combinación que contiene un compuesto de la invención y un segundo compuesto activo seleccionado de buprenorfina; dezocina; diacetilmorfina; fentanilo; acetato de levometadilo; meptazino; morfina; oxicodona; oximorfona; remifentanilo; sufentanilo; y tramadol para tratar el dolor nociceptivo crónico. La eficacia de esta terapia se puede demostrar mediante el uso de un ensayo de hiperalgesia térmica por SNL en ratas descrito más adelante.
- 35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de preparación de los compuestos de la presente invención.
- 40 En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:

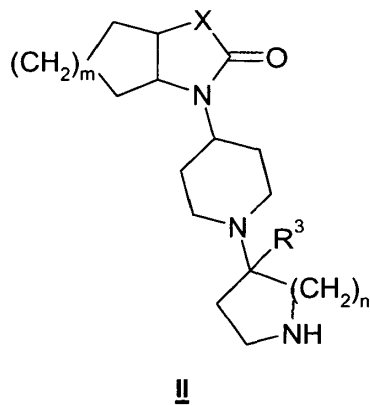


hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Q-C(=O)-R<sup>2</sup>,



en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m, n y X se definieron anteriormente; y Q es un halógeno o OH.

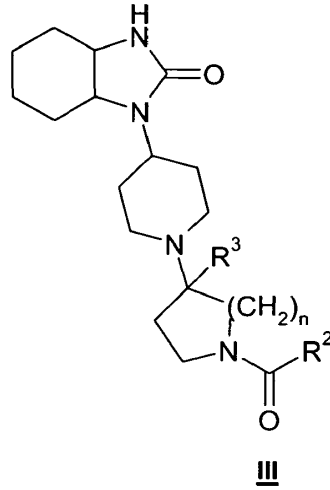
- 5 Opcionalmente, la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de Q-C(=O)-R<sup>2</sup>, se lleva a cabo en presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, trietilamina o equivalentes de las mismas. Cuando Q es OH, la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de Q-C(=O)-R<sup>2</sup>, se lleva a cabo en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HATU, DCC, EDC o equivalentes y una base, tal como diisopropiletilamina, trietilamina o equivalentes de las mismas.
- 10 En una realización adicional, la presente invención proporciona un intermedio de fórmula II, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla del mismo:



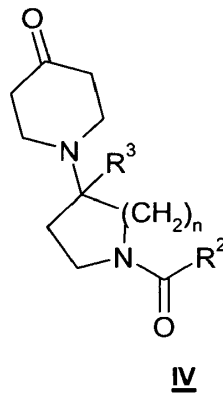
donde

n, m, X y R<sup>3</sup> se definen como anteriormente.

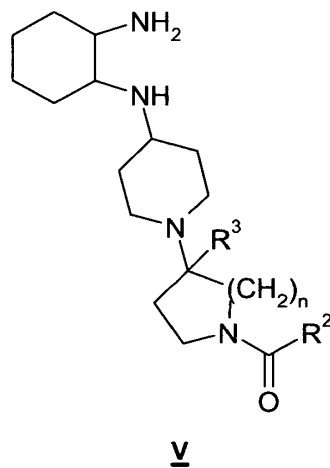
En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III, que comprende:



- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV con ciclohexano-1,2-diamina para formar un compuesto de fórmula V,



- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de tipo fosgeno hasta el compuesto de fórmula III;

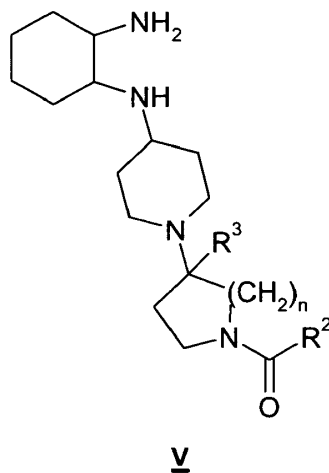


- 10 en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y n se definieron anteriormente.

Opcionalmente, la etapa a) se lleva a cabo en presencia de un agente reductor, tal como borohidruro sódico,  $\text{NaH}(\text{OAc})_3$  o equivalentes de los mismos.

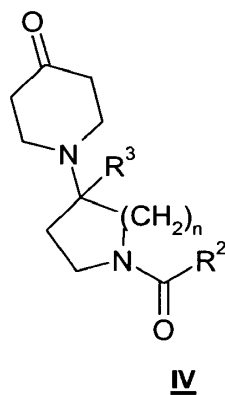
Opcionalmente, el compuesto de tipo fosgeno se selecciona de fosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol y equivalentes de los mismos.

- 5 En otra realización, la invención proporciona un intermedio de fórmula V, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla del mismo



en la que  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y n son como se definieron anteriormente.

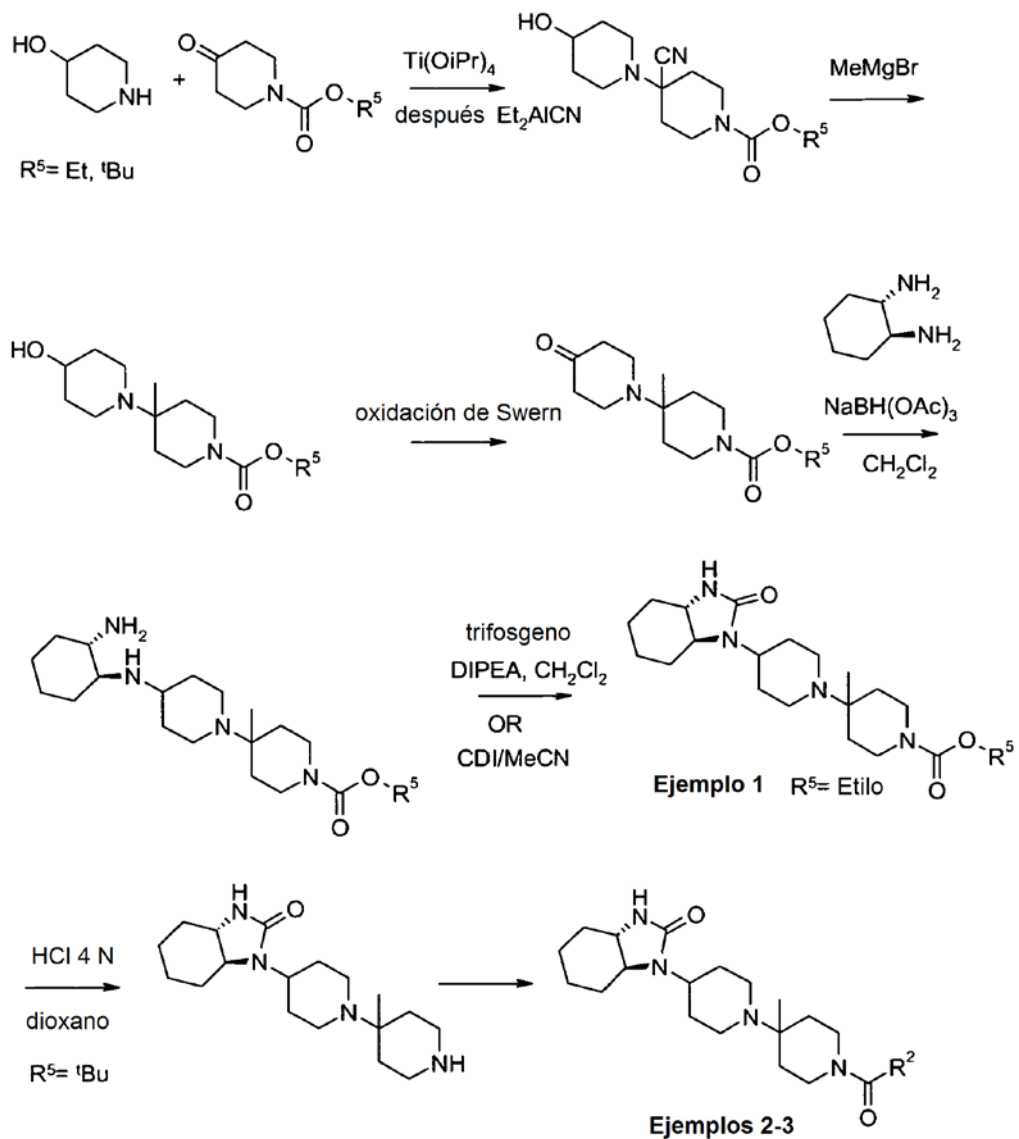
- 10 En una realización adicional, la invención proporciona un intermedio de fórmula IV, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla del mismo:



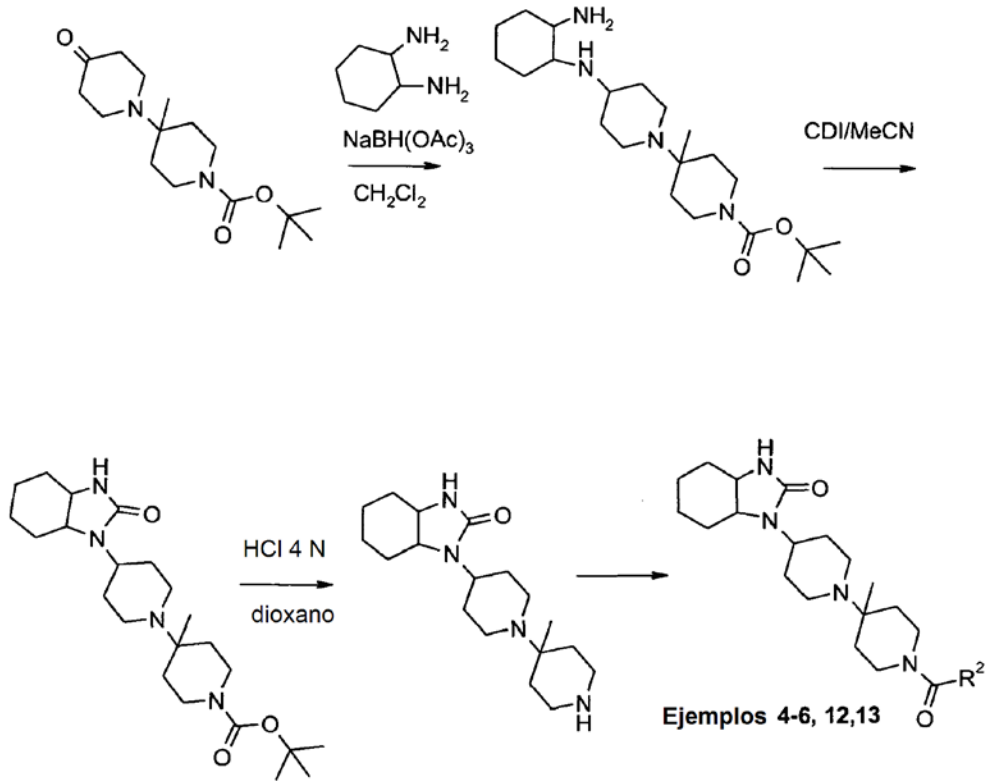
en la que  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y n son como se definieron anteriormente. En una realización particular, n de la fórmula IV es 1. En otra realización particular, n de la fórmula IV es 1, 3 ó 4.

- 15 Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar según las rutas sintéticas representadas en los Esquemas 1-4.

Esquema 1 (Ejemplos 1-3, 16-18)

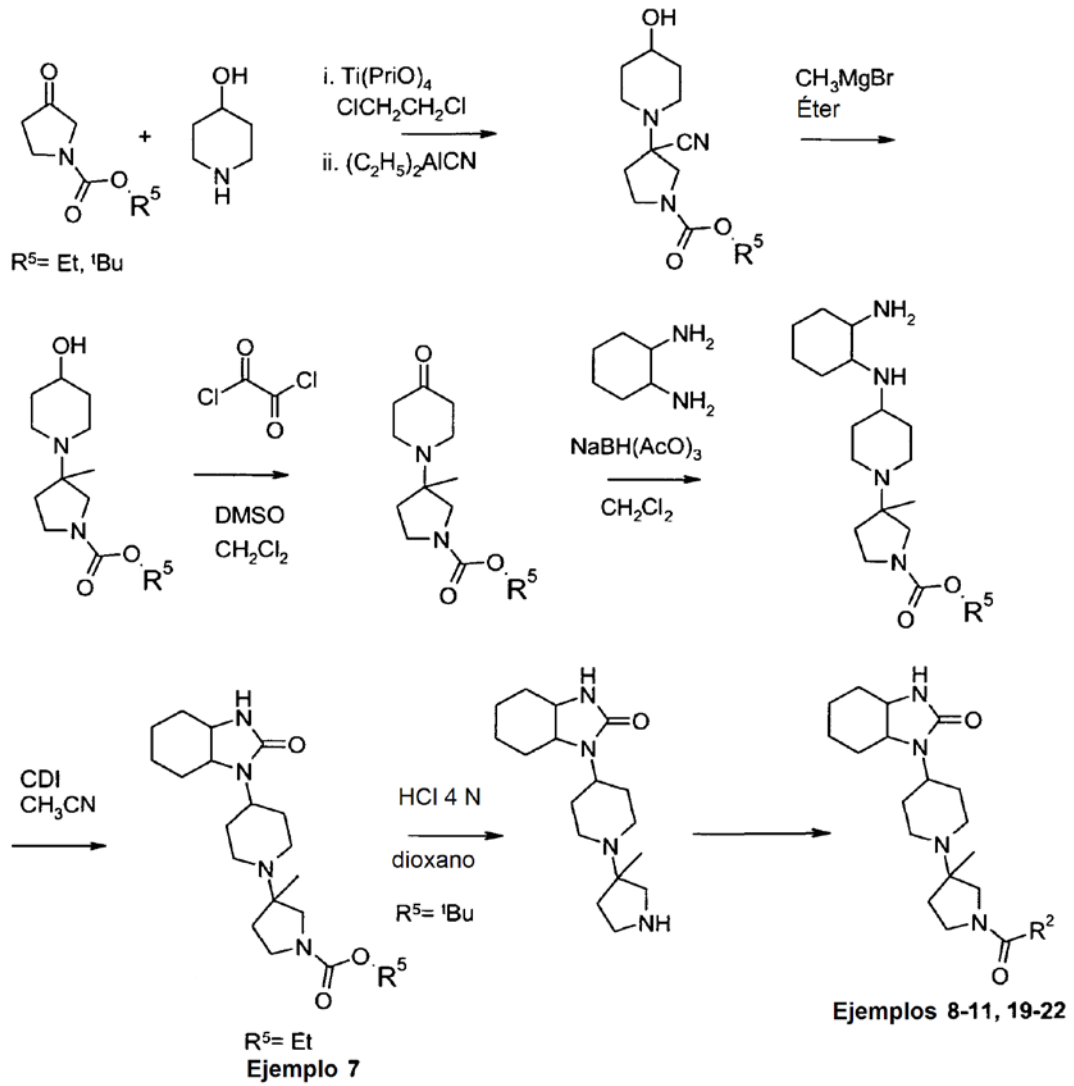


Esquema 2 (Ejemplos 4-6, 12, 13)

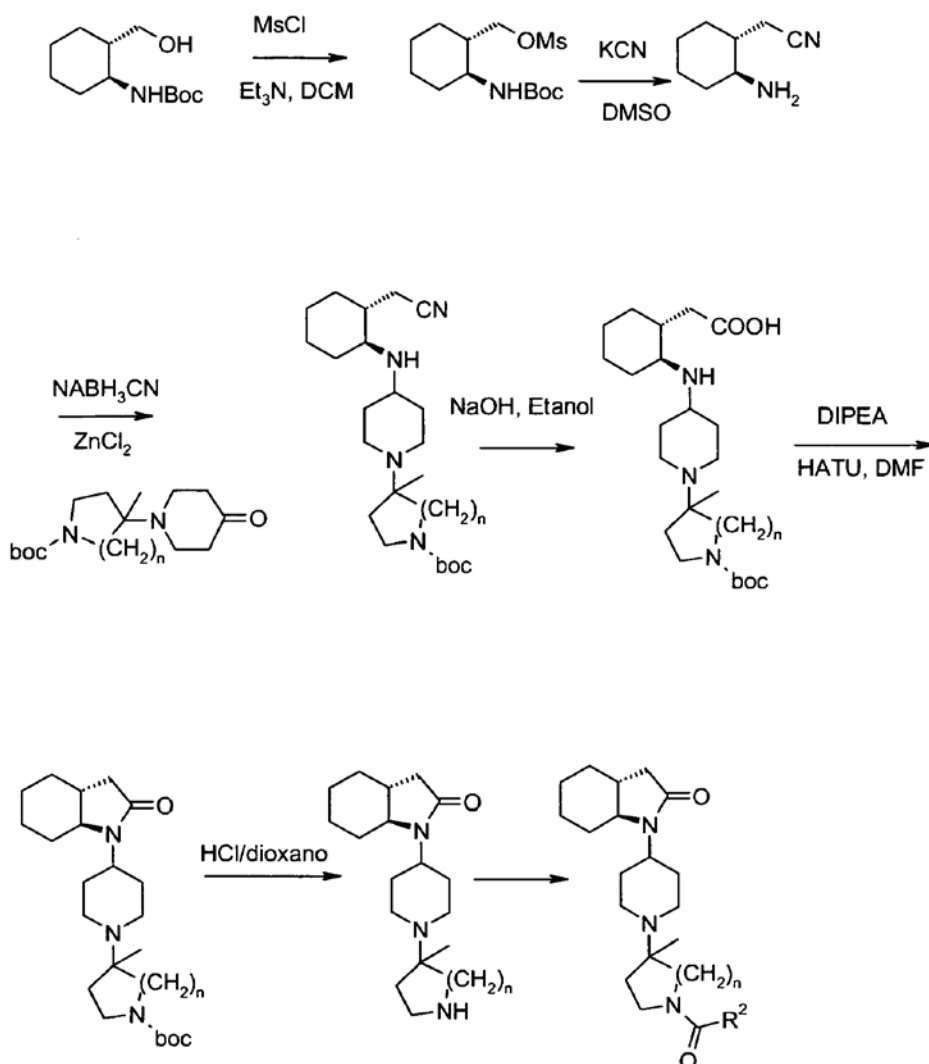




Esquema 3 (Ejemplos 7-11, 19-22)



Esquema 4 (Ejemplos 14-15, 23)



### Evaluación Biológica

#### 5 Ensayo FLIPR™ de movilización de calcio de M1 humano, M1 de rata, M3 humano y M5 humano

- La actividad del compuesto en la presente invención (CE50 o CI50) se mide mediante el uso de un ensayo de formación de imágenes basado en placas de 384 pocillos que monitoriza la liberación de Ca<sup>2</sup> intracelular inducida por fármacos en células completas. Se cuantifica la activación de los receptores hM1 (subtipo 1 de receptor muscarínico humano, acceso a Genebank NM\_000738), rM1 (subtipo 1 de receptor muscarínico de rata, acceso a Genebank NM\_080773), hM3 (subtipo 3 de receptor muscarínico humano, acceso a Genebank NM\_000740NM\_000740) y hM5 (subtipo 5 de receptor muscarínico humano, acceso a Genebank NM\_0121258) expresados en células CHO (células de ovario de hámster chino, ATCC) en un instrumento FLIPR IITM de Molecular Devices como un incremento de la señal de fluorescencia. Se determina la inhibición de hM3 y hM5 por los compuestos mediante la disminución de la señal fluorescente en respuesta a la activación con acetilcolina 2 nM.
- 15 Las células CHO se colocan en placas de poli-D-lisina de 384 pocillos negros/fondo claro (Becton Dickinson, 4663) a 8000 células/pocillo/50 µl durante 24 horas en un incubador humidificado (5% de CO<sub>2</sub> y 37 °C) en medio DMEM/F12 (Wisent 319-075-CL) sin agente de selección. Antes del experimento, el medio de cultivo celular se retira de las placas mediante inversión. Se añade a cada pocillo una disolución de carga de 25 µl de solución salina equilibrada de Hank 1X (Wisent 311-506-CL), Hepes 10 mM (Wisent 330-050-EL) y Probenicid 2,5 mM a pH 7,4 (Sigma Aldrich Canadá P8761-100g) con colorante indicador de calcio 2 µM (FLUO-4AM, Molecular Probes F14202) y ácido Plurónico F-127 0,002% (Invitrogen P3000MP). Las placas se incuban a 37 °C durante 60 minutos antes de

comenzar el experimento. La incubación se termina lavando las células cuatro veces en tampón de ensayo, dejando 25 µl de tampón residual por pocillo. Las placas de células se transfieren después al FLIPR, preparadas para las adiciones de los compuestos.

5 El día del experimento, se diluyen acetilcolina y los compuestos en tampón de ensayo en un intervalo de concentraciones de valor triple (dilución en serie de 10 puntos) para la adición mediante el instrumento FLIPR. Para todos los ensayos de calcio, se toma una lectura inicial durante 10 segundos, seguida por la adición de 12,5 µl de los compuestos, lo que da como resultado un volumen total en el pocillo de 37,5 µl. Los datos se recogen cada segundo durante 60 imágenes, y después cada 6 segundos durante 20 imágenes antes de la adición de agonista. Para hM3 y hM5, antes de la adición de agonista, se toma una segunda lectura inicial durante 10 segundos, seguido de la adición de 12,5 µl de agonista o tampón, lo que produce un volumen final de 50 µl. Tras la estimulación con el agonista, el FLIPR continúa recogiendo datos cada segundo durante 60 imágenes, y después cada 6 segundos durante 20 imágenes. La emisión de fluorescencia se lee mediante el uso del filtro 1 (emisión a 510-570 nm) mediante la cámara CCD incorporada en el dispositivo FLIPR.

15 Los datos de salida de la movilización de calcio se calculan como la unidad de fluorescencia relativa (UFR) máxima menos el valor mínimo para el marco de lectura del compuesto y del agonista (excepto para hM1 y rM1, en donde se usa solamente la UFR máxima). Los datos se analizan mediante el uso de ajustes sigmoideos de un programa de ajuste de curvas no lineales (XLfit versión 4.2.2, complemento para Excel versión 4.2.2 revisión 18, math 1Q versión 2.1.2 revisión 18). Todos los valores de pCE50 y pCI50 se informan como medias aritméticas ± error estándar de la media de 'n' experimentos independientes.

#### 20 **Unión de GTPγS al receptor hM2**

Se obtienen membranas producidas a partir de células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor M2 humano clonado (subtipo 2 de receptor muscarínico humano, acceso a Genbank NM\_000739), de Perkin-Elmer (RBHM2M). Las membranas se descongelan a 37 °C, se pasan tres veces a través de una aguja de extremo romo de 0,61 mm, y se diluyen en el tampón de unión de GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,4, DTT 100 µM). Se determina la CE<sub>50</sub>, CI<sub>50</sub> y E<sub>max</sub> de los compuestos de la invención a partir de curvas dosis-respuesta de 10 puntos (intervalo de concentración de valor triple) realizadas en 60 µl en una placa de superficie de unión inespecífica de 384 pocillos (Corning). Se transfieren diez microlitros de la placa de las curvas dosis-respuesta (concentración 5X) a otra placa de 384 pocillos que contiene 25 µl de lo siguiente: 5 µg de membranas hM2, 500 µg de microesferas Flashblue (Perkin-Elmer) y GDP 25 µM. Se añaden otros 15 µl que contienen 3,3X (60.000 dpm) de GTPγ<sup>35</sup>S (concentración final 0,4 nM) a los pocillos, lo que da como resultado un volumen total en los pocillos de 50 µl. La unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS basal y máxima se determina en ausencia y presencia de una concentración final 30 µM de agonista de acetilcolina. La mezcla de membranas/microesferas se pre-incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente con GDP 25 µM antes de la distribución en las placas (concentración final 12,5 µM). La inversión de la estimulación inducida por acetilcolina (concentración final 2 µM) de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS se usa para ensayar las propiedades antagonistas (CI<sub>50</sub>) de los compuestos. Las placas se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se centrifugan a 400 rpm durante 5 minutos. La radiactividad (cpm) se cuenta en un dispositivo Trilux (Perkin-Elmer).

35 Se obtienen valores de CE<sub>50</sub>, CI<sub>50</sub> y E<sub>max</sub> mediante el uso de ajustes sigmoideos de un programa de ajuste de curvas no lineales (XLfit versión 4.2.2, complemento para Excel versión 4.2.2 revisión 18, math 1Q versión 2.1.2 revisión 18) del porcentaje de unión estimulada de [<sup>35</sup>S]GTPγS frente al log(concentración molar de ligando). Los valores de pCE50 y pCI50 se informan como medias aritméticas ± error estándar de la media de 'n' experimentos independientes.

#### 40 **Unión de GTPγS al receptor hM4**

45 Se obtienen membranas producidas a partir de células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan el receptor M4 humano clonado (subtipo 4 de receptor muscarínico humano, acceso a Genbank NM\_0007441), de Perkin-Elmer (RBHM4M). Las membranas se descongelan a 37 °C, se pasan tres veces a través de una aguja de extremo romo de 0,61 mm, y se diluyen en el tampón de unión de GTPγS (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, pH 7,4, DTT 100 µM). Se determina la CE<sub>50</sub>, CI<sub>50</sub> y E<sub>max</sub> de los compuestos de la invención a partir de curvas dosis-respuesta de 10 puntos (intervalo de concentración de valor triple) realizadas en 60 µl en una placa de superficie de unión inespecífica de 384 pocillos (Corning). Se transfieren diez microlitros de la placa de las curvas dosis-respuesta (concentración 5X) a otra placa de 384 pocillos que contiene 25 µl de lo siguiente: 10 µg de membranas hM4, 500 µg de microesferas Flashblue (Perkin-Elmer) y GDP 40 µM. Se añaden otros 15 µl que contienen 3,3X (60.000 dpm) de GTPγ<sup>35</sup>S (concentración final 0,4 nM) a los pocillos, lo que da como resultado un volumen total en los pocillos de 50 µl. La unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS basal y máxima se determina en ausencia y presencia de una concentración final 30 µM de agonista de acetilcolina. La mezcla de membranas/microesferas se pre-incuba durante 15 minutos a temperatura ambiente con GDP 40 µM antes de la distribución en las placas (concentración final 20 µM). La inversión de la estimulación inducida por acetilcolina (concentración final 10 µM) de la unión de [<sup>35</sup>S]GTPγS se usa para ensayar las propiedades antagonistas (CI<sub>50</sub>) de

los compuestos. Las placas se incuban durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se centrifugan a 400 rpm durante 5 minutos. La radiactividad (cpm) se cuenta en un dispositivo Trilux (Perkin-Elmer).

- 5 Se obtienen valores de  $CE_{50}$ ,  $CI_{50}$  y  $E_{max}$  mediante el uso de ajustes sigmoideos de un programa de ajuste de curvas no lineales (XLfit versión 4.2.2, complemento para Excel versión 4.2.2 revisión 18, math 1Q versión 2.1.2 revisión 18) del porcentaje de unión estimulada por [ $^{35}$ S]GTPyS frente al log(concentración molar de ligando). Los valores de  $pCE_{50}$  y  $pCI_{50}$  se informan como medias aritméticas  $\pm$  error estándar de la media de 'n' experimentos independientes.

Ciertas propiedades biológicas de ciertos compuestos de la invención medidas mediante el uso de uno o más de los ensayos descritos anteriormente se enumeran en la Tabla 1 siguiente.

10

**Tabla 1 Ciertas Propiedades Biológicas de Ciertos Compuestos de la Invención.**

| Ejemplo Nº | CE50 (nM) de hM1 | CE50 (nM) de hM2 | CE50 (nM) de hM3 | CE50 (nM) de hM4 | CE50 (nM) de hM5 |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ejemplo 01 | 1,9              | 45               | 1400             | >1200            | 49,9             |
| Ejemplo 02 | 4,4              | >200             | >40000           | >30000           | >40000           |
| Ejemplo 03 | <7,1             | >1600            | >40000           | >6500            | >40000           |
| Ejemplo 04 | 3,3              | 480              | >4200            | >6100            | 586              |
| Ejemplo 05 | 25               | >14000           | >49000           | >30000           | >49200           |
| Ejemplo 06 | 51               | >30000           | >49000           | >30000           | >49200           |
| Ejemplo 07 | 14               | 2300             | >40000           | >21000           | 1100             |
| Ejemplo 08 | 69               | >15000           |                  | >30000           |                  |
| Ejemplo 09 | <3,6             | >1000            | >40000           | >13000           | 313              |
| Ejemplo 10 | 69               | >4000            | >30000           | >30000           |                  |
| Ejemplo 11 | 55               | 2900             |                  | >30000           |                  |
| Ejemplo 12 | 11               | 130              | >40000           | >4000            | 919              |
| Ejemplo 13 | 54               | >30000           | >40000           | >30000           | >40000           |
| Ejemplo 14 | 19               | >30000           | >40000           | >30000           | >40000           |
| Ejemplo 15 | 36               | >15000           | >40000           | >30000           | >40000           |
| Ejemplo 16 | 3,6              | 121              | >40000           | >90000           | >40000           |
| Ejemplo 17 | 1,5              | 48               | >30000           | >30000           |                  |
| Ejemplo 18 | 66,6             | 2336             | >40000           | >30000           | >40000           |
| Ejemplo 19 | 4,9              | 204              |                  | 919              |                  |
| Ejemplo 20 | 257              |                  |                  |                  |                  |

| Ejemplo Nº | CE50 (nM) de hM1 | CE50 (nM) de hM2 | CE50 (nM) de hM3 | CE50 (nM) de hM4 | CE50 (nM) de hM5 |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Ejemplo 21 | 18,4             | 4871             | >22110           | >90000           | >8413            |
| Ejemplo 22 | 6                | 1171             | >25610           | 3468             | 412              |
| Ejemplo 23 | 22               | 2675             | >120000          | 16950            | >120000          |

**Ensayo de hiperalgesia térmica por SNL en ratas**

5 Se somete a las ratas a cirugía de ligadura de nervios espinales como se describió en Kim y Chung (1992) (referencia 1). Brevemente, las ratas se anestesian con isoflurano, se aíslan los nervios L5 y L6 izquierdos y se ligan firmemente con hilo de seda 4-0. La herida se cierra mediante sutura y aplicando un adhesivo tisular. El ensayo del compuesto se lleva a cabo en el día 9 y en el día 36 tras la cirugía.

10 Para el ensayo conductual, los animales se aclimatan al ambiente de la sala de ensayo durante un mínimo de 30 min. Para determinar el grado de hiperalgesia, los animales se colocan sobre una superficie de vidrio (mantenida a 30 °C), y se dirige una fuente de calor a la superficie de la planta de la pata izquierda. Se registra el tiempo desde el inicio del calentamiento hasta que el animal retira la pata. Cada animal se ensaya dos veces (con un intervalo de 10 min entre los dos ensayos). Una disminución de la latencia de la retirada de la pata (PWL, media de los dos ensayos) respecto de los animales no tratados indica un estado hiperalgésico. Las ratas con una PWL de al menos 2 segundos menos que la PWL media del grupo sin tratamiento se seleccionan para los ensayos de los compuestos.

15 Cada experimento individual consiste en varios grupos de ratas con SNL, y un grupo recibe vehículo mientras los otros grupos reciben diferentes dosis del artículo de ensayo. En todos los experimentos, se ensaya en los animales la hiperalgesia térmica mediante el uso del ensayo plantar antes de la administración de fármaco o vehículo para asegurar un valor inicial de hiperalgesia térmica estable, y las ratas se dividen uniformemente en grupos para ensayar el compuesto. En un intervalo adecuado tras la administración de vehículo o fármaco, se lleva a cabo otro ensayo para medir la PWL. En general, se agrupan los resultados de 2 experimentos individuales, y los datos se presentan como la latencia media de retirada de la pata (PWL) (s) ± error estándar de la media (EEM).

**Terapia de combinación ( morfina y agonista de M1 según la presente invención) en el ensayo de hiperalgesia térmica por SNL en ratas**

25 Se puede ensayar una combinación que contiene un compuesto de la presente invención y morfina en una proporción predeterminada (p.ej., 0,64:1) mediante el uso del modelo presente. Los fármacos de combinación se pueden administrar a las ratas de manera subcutánea, oral o mediante una combinación de las mismas, de forma simultánea o secuencial. Los resultados (expresados como DE<sub>50</sub>) para la combinación se pueden comparar con los resultados obtenidos por separado para el compuesto de la presente invención y morfina en el mismo intervalo de dosis o en un intervalo similar. Si la DE<sub>50</sub> de la combinación es significativamente menor que la DE<sub>50</sub> teórica calculada basándose en la DE<sub>50</sub> medida mediante el uso del compuesto de la invención y morfina por separado, entonces se indica una sinergia de la combinación.

35 Más específicamente, se investigó una combinación de morfina y el agonista de M1 según el ejemplo 2 para tratar el dolor neuropático mediante el uso del ensayo de hiperalgesia térmica por SNL en ratas. Se sometió a ratas macho Sprague Dawley (Harlan) que pesaban 200 - 250 g a ligadura de nervios espinales como se describió en Kim y Chung (1992). Bajo anestesia con isoflurano, se realizó una incisión dorsal en el plexo lumbosacro. Se separaron los músculos paraespinales (lado izquierdo) de las apófisis espinosas, se aislaron los nervios espinales L5 y L6 y se ligaron firmemente con sutura de seda (4 - 0) en posición distal respecto del ganglio de la raíz dorsal, y antes de la entrada al nervio ciático. Se dejó intacto el nervio espinal L4 izquierdo. La incisión se cerró, y la piel se selló. Se dejó que las ratas se recuperaran, y después se colocaron en jaulas con un lecho blando. Todos los experimentos se llevaron a cabo entre los días postoperatorios 7 - 25. Las ratas sin tratamiento se seleccionaron como controles. En todos los casos, la persona que llevaba a cabo el experimento desconocía el tratamiento. Se ajustó el pH de las dosis entre 6,5 y 7,5 y se administró a un volumen de 4 ml/kg. Se administró morfina de manera subcutánea en solución salina 30 minutos antes del ensayo. El compuesto del ejemplo 2 se administró por vía oral en solución salina 60 minutos antes del ensayo. La combinación de morfina y el compuesto del ejemplo 2 se administró en la proporción predeterminada ejemplo 2:morfina de 1:1,56.

45 Para determinar el grado de hiperalgesia térmica, las ratas se colocaron individualmente en cajas de Plexiglás sobre la superficie de vidrio (mantenida a 30 °C) de un sistema estimulador térmico de patas (Modelo 390, serie 8, IITC Life Science, Woodland Hills, EE.UU.) y se permitió que se aclimatasen durante 30 min. Se dirigió un estímulo

térmico, en forma de un rayo de calor radiante, hacia la superficie plantar de la pata afectada. En cada sesión de ensayo, las ratas se ensayaron dos veces con una separación de aproximadamente 5 min. Se calcularon las latencias de retirada de la pata (PWLs) como la media de los dos valores. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2, a continuación:

5 **Tabla 2: DE<sub>50</sub> para morfina, el compuesto del ejemplo 2 y la terapia de combinación de 1 parte de compuesto del ejemplo 2 y 1,56 partes de morfina**

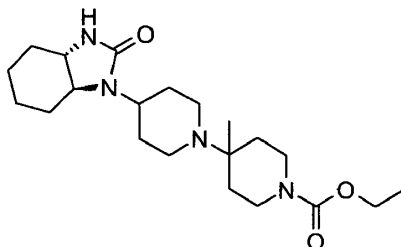
| Fármaco   | DE <sub>50</sub> μmol/kg |
|---|--------------------------|
| Morfina   | 3,8                      |
| Compuesto del ejemplo 2   | 2,4                      |
| Combinación de 1 parte del compuesto del ejemplo 2 y 1,56 partes de morfina | 0,47                     |

10 Debido a que la DE<sub>50</sub> para la combinación es significativamente menor que los valores correspondientes para los componentes solos, se concluye que la combinación de morfina y del compuesto del ejemplo 2 tiene un efecto sinérgico.

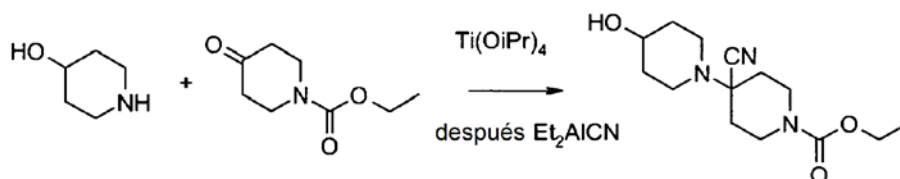
#### EJEMPLOS

La invención será descrita adicionalmente en más detalle por los siguientes Ejemplos, que describen métodos por los que los compuestos de la presente invención se pueden preparar, purificar, analizar y ensayar biológicamente, y que no se deben interpretar como limitantes de la invención.

15 **Ejemplo 1.** 4-[4-[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo



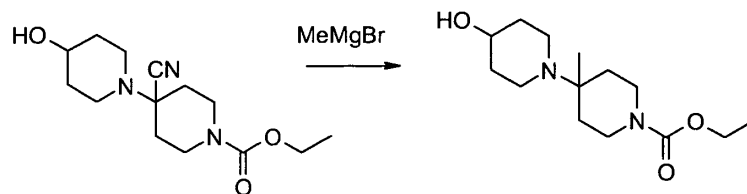
Etapa A. La preparación de 4-ciano-4-(4-hidroxi-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de etilo



20 A una disolución agitada de 4-hidroxipiperidina (1,01 g, 10,0 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de etilo (1,71 g, 10,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se le añadió isopropóxido de titanio (2,3 mL, 11,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después se añadió una disolución 1,0 M de cianuro de dietilaluminio (24,0 mL, 24,0 mmol) a temperatura ambiente, se agitó durante 24 h, y se diluyó con EtOAc. La reacción se paró a 0 °C con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h. La mezcla se filtró después a través de Celite y el filtrado se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía rápida (acetato de etilo / hexano) para proporcionar el compuesto del título (2,45 g, 87%) en forma de un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,19 (t, J=7,08 Hz, 3 H), 1,45 - 1,67 (m, 4 H), 1,85 (d, J=10,16 Hz, 2 H), 2,00 (d, J=12,89 Hz, 2 H), 2,20 - 2,28 (m, 2 H), 2,81 - 2,92 (m, 2 H), 3,04 - 3,23 (m, 3 H), 3,58 - 3,71 (m, 1 H), 3,81 - 3,98 (m, 2 H), 4,06 (q, J=7,08 Hz, 2 H).

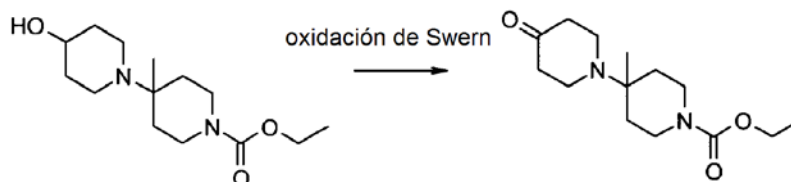
30

Etapa B. La preparación de 4-(4-hidroxi-1-piperidil)-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo



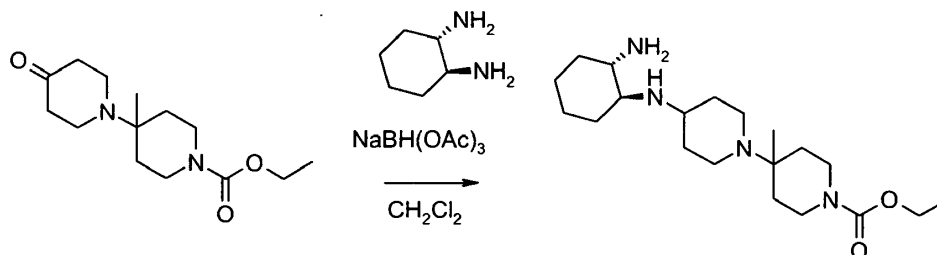
5 A una disolución agitada de 4-ciano-4-(4-hidroxi-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de etilo (2,45 g, 8,69 mmol) en THF (20 mL) se le añadió una disolución 1,4 M de MeMgBr en tolueno / THF (18,6 mL, 26,1 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se paró después con cloruro amónico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Los extractos combinados se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (1,54 g, 65%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (M+1): 271,26.

Etapa C. La preparación de 4-metil-4-(4-oxo-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de etilo



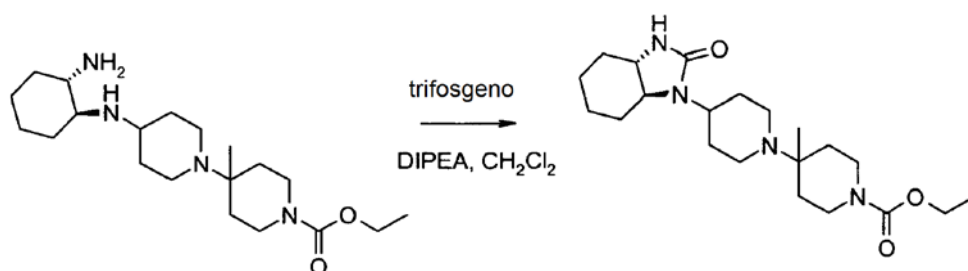
10 Una disolución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2 M, 2,05 mL, 4,1 mmol) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió a una disolución de sulfóxido de dimetilo (0,58 mL, 8,1 mmol) en diclorometano (6 mL) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno a través de una cánula. Después de 10 minutos, se añadió una disolución de 4-(4-hidroxi-1-piperidil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo (2,7 mmol) en diclorometano (3 mL) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno a la mezcla de reacción a través de una cánula. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos y después se añadió trietilamina (1,51 mL, 10,8 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno durante otros 20 minutos, y después se dejó calentar a 0 °C durante 1 hora. La reacción se paró con agua (10 mL) y se diluyó con diclorometano (30 mL). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro amónico acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (672 mg, 93%), que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,96 (s, 3 H), 1,24 - 1,30 (m, 3 H), 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,72 - 1,92 (m, 2 H), 2,11 - 2,30 (m, 1 H), 2,42 (t, J=5,86 Hz, 2 H), 2,51 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 2,81 (t, J=5,86 Hz, 2 H), 2,97 (t, J=6,05 Hz, 1 H), 3,22 (t, J=12,01 Hz, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 2 H), 3,53 - 3,72 (m, 2 H), 4,14 (q, J=7,10 Hz, 2 H). MS (M+1): 269,24.

25 Etapa D. La preparación de 4-[4-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo



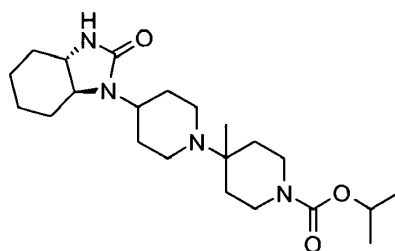
30 A una disolución de 4-metil-4-(4-oxo-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de etilo (336 mg, 1,25 mmol) y (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (286 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (398 mg, 1,88 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó haciéndolo pasar a través de una almohadilla corta de gel de sílice (5-10% de MeOH en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (87 mg, 19%). MS (M+1): 367,31.

35 Etapa E. La preparación de 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo

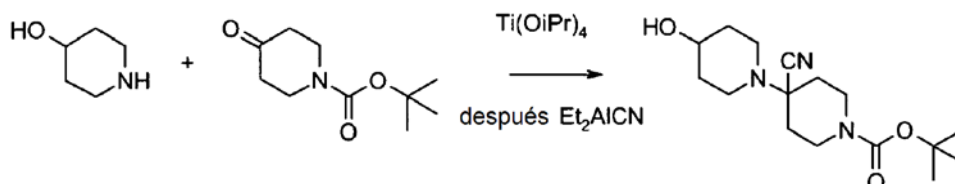


A una disolución de 4-[4-[[[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo (87 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió trifosgeno (0,1 mmol) a 0 °C seguido de diisopropil etil amina (0,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (2 mL) seguido de diclorometano (20 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 24 mg (25%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>) δ ppm 0,96 (s, 3 H), 1,22 (t, J=7,08 Hz, 3 H), 1,31 - 1,49 (m, 6 H), 1,55 - 1,63 (m, 1 H), 1,66 - 1,87 (m, 7 H), 1,91 - 1,99 (m, 2H), 2,08 - 2,22 (m, 2 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,89 - 3,10 (m, 4 H), 3,33 - 3,43 (m, 2 H), 3,45 - 3,53 (m, 2 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 4,08 (q, J=7,08 Hz, 2 H). MS (M+1): 393,3.

**Ejemplo 2.** 4-[4-[[[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo

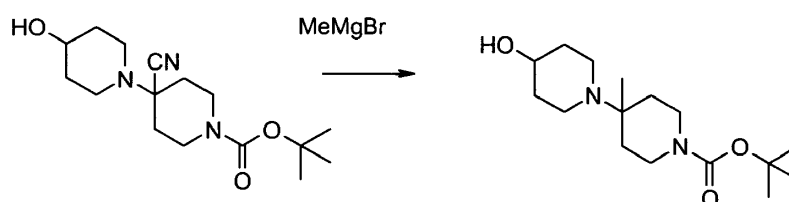


15 Etapa A. La preparación de 4-ciano-4-(4-hidroxi-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución agitada de 4-hidroxipiperidina (2,02 g, 20,0 mmol) y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,99 g, 20,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 mL) se le añadió isopropóxido de titanio (4,6 mL, 22,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de cianuro de dietilaluminio en tolueno (1 M, 48,0 mL, 48,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó con EtOAc y la reacción se paró a 0 °C con NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mL). La mezcla se agitó otras 2 h, se filtró a través de Celite, y el filtrado resultante se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (5,89 g, 95%) en forma de un sólido blanco, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B. La preparación de 4-(4-hidroxi-1-piperidil)-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



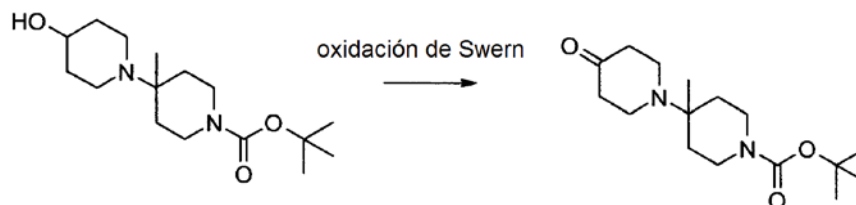
25 A una disolución agitada de 4-ciano-4-(4-hidroxi-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g, 18,74 mmol) en THF (40 mL) se le añadió una disolución 1,4 M de MeMgBr en tolueno / THF (26,8 mL, 37,48 mmol) a 0 °C, y la



mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se paró después con cloruro amónico acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 30 mL). Los extractos combinados se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título (5,42 g, 97%), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

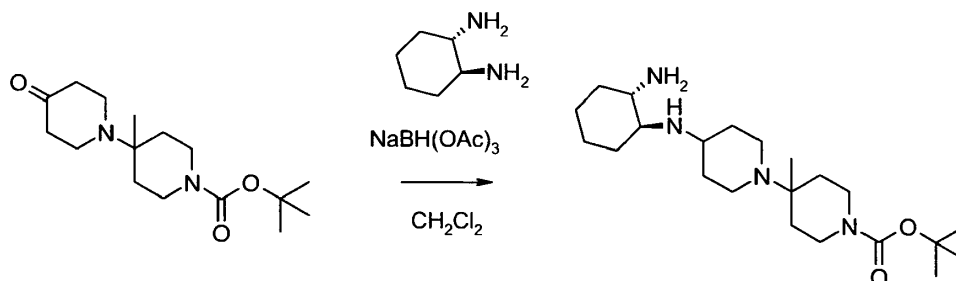
MS (M+1): 299,24.

5 Etapa C. La preparación de 4-metil-4-(4-oxo-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



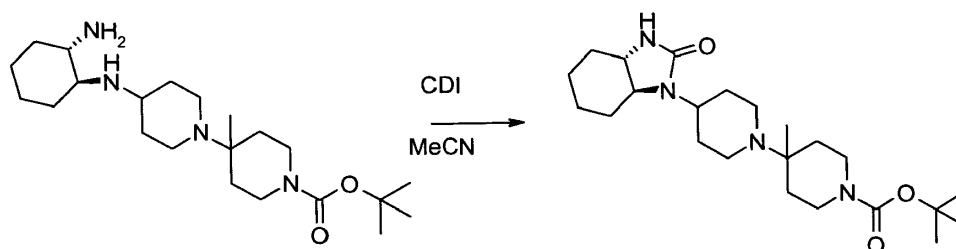
Una disolución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2 M, 13,67 mL, 27,33 mmol) se enfrió a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió a una disolución de sulfóxido de dimetilo (3,87 mL, 54,0 mmol) en diclorometano (40 mL) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno a través de una cánula. Después de 10 minutos, se añadió una disolución de 4-(4-hidroxi-1-piperidil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (18,0 mmol) en diclorometano (20 mL) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno a la mezcla de reacción a través de una cánula. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos y después se añadió trietilamina (10,07 mL, 72,0 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno durante otros 20 minutos, y después se dejó calentar a 0 °C durante 1 hora. La reacción se paró con agua (50 mL) y se diluyó con diclorometano (100 mL). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro amónico acuoso saturado, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (5,02 g, 94%), que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 297,24.

20 Etapa D. La preparación de 4-[4-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



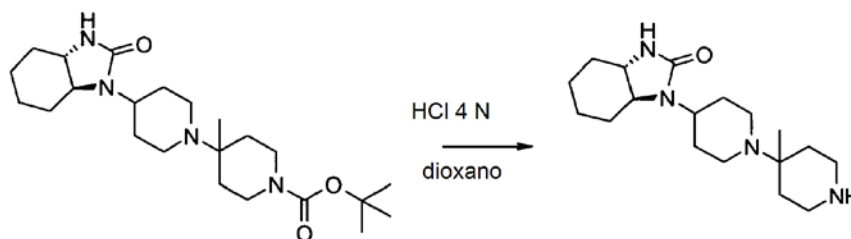
A una disolución de 4-metil-4-(4-oxo-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,96 g, 10,0 mmol) y (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (2,29 g, 20,0 mmol) en diclorometano (80 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,18, 15,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (40 mL), las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional.

30 Etapa E. La preparación de 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



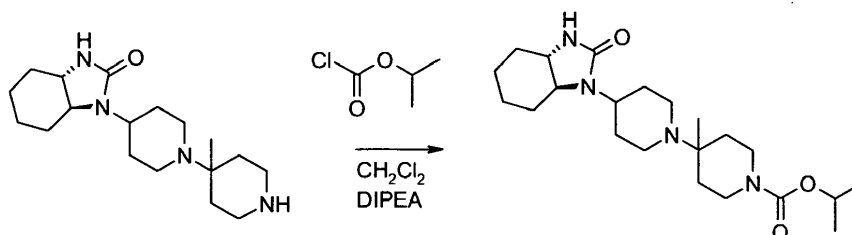
A una disolución de 4-[4-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,95 g, 12,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró a vacío y se añadió agua (20 mL) y diclorometano (100 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó con LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,18 g, 28% en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,95 (s, 3 H), 1,31 - 1,40 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H), 1,44 - 1,48 (m, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 1 H), 1,64 - 1,89 (m, 8 H), 1,93 - 1,99 (m, 1 H), 2,08 - 2,21 (m, 2 H), 2,25 - 2,32 (m, 1 H), 2,89 - 3,10 (m, 4 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 3,42 - 3,53 (m, 2 H), 3,54 - 3,65 (m, 1 H). MS (M+1): 421,3.

10 Etapa F. La preparación de (3aS,7aS)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona



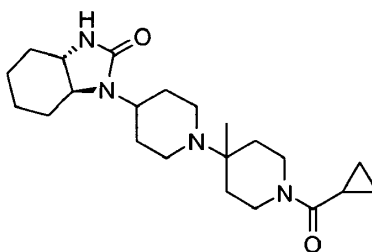
15 Una disolución de HCl 4 N en dioxano (10 mL, 40,0 mmol) se añadió a 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,18 g, 2,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título en forma de un polvo blanco (1,05 g, 95%). MS (M+1): 321,25.

Etapa G. La preparación de 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo



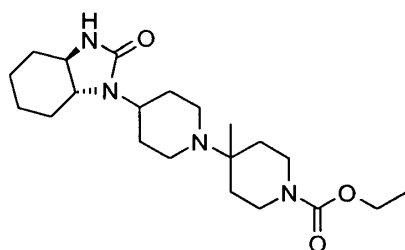
20 A una disolución de (3aS,7aS)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (sal de HCl, 99 mg, 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (129,3 mg, 1,0 mmol) en diclorometano seco (5 mL) a 0 °C se le añadió una disolución de cloroformato de isopropilo 1,0 N en tolueno (0,3 mL, 0,3 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) seguido de diclorometano (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó con LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 48%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,95 (s, 3 H), 1,21 (d, J=6,25 Hz, 6 H), 1,31 - 1,49 (m, 6 H), 1,52 - 1,64 (m, 1 H), 1,65 - 1,88 (m, 7 H), 1,95 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 2,10 - 2,20 (m, 2 H), 2,26 (d, J=7,81 Hz, 1 H), 2,89 - 3,15 (m, 4 H), 3,31 - 3,44 (m, 2 H), 3,42 - 3,51 (m, 2 H), 3,53 - 3,64 (m, 1 H), 4,78 - 4,90 (m, 1 H). MS (M+1): 407,2,

30 **Ejemplo 3.** (3aS,7aS)-1-[1-(1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona

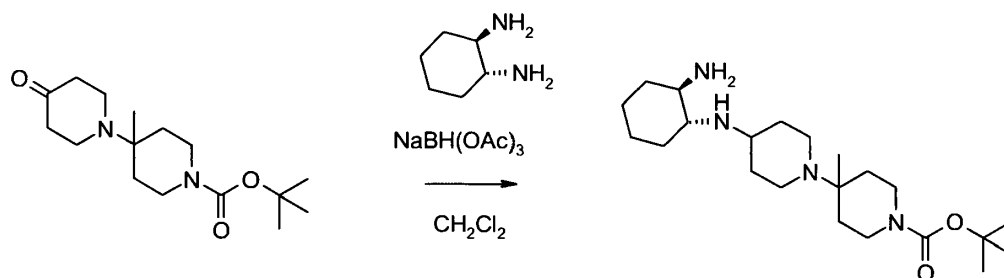


A la disolución de (3aS,7aS)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (99 mg, 0,25 mmol) en DMF seco (3 mL) se le añadió ácido ciclopropanocarboxílico (26 mg, 0,3 mmol) seguido de HATU (114 mg, 0,3 mmol) y diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, se añadió diclorometano (15 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó con LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 61 %) en forma de un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4) δ ppm 0,71 - 0,89 (m, 4 H), 1,00 (s, 3 H), 1,28 - 1,46 (m, 5 H), 1,50 - 1,68 (m, 2 H), 1,68 - 1,89 (m, 8 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,11 - 2,31 (m, 2 H), 2,86 - 3,02 (m, 2 H), 3,02 - 3,14 (m, 2 H), 3,47 - 3,70 (m, 4 H), 3,75 - 3,91 (m, 1 H). MS (M+1): 389,2.

10 **Ejemplo 4.** 4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo

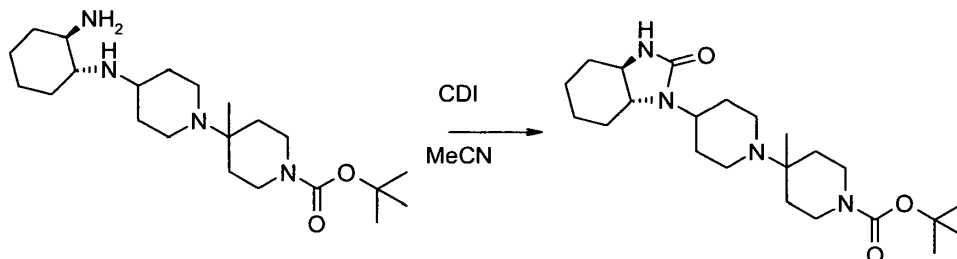


Etapa A. La preparación de 4-[4-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



15 A una disolución de 4-metil-4-(4-oxo-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,0 g, 6,76 mmol) y (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina (1,55 g, 13,5 mmol) en diclorometano (60 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (2,12 g, 10,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (40 mL), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SP<sub>4</sub>, y se concentraron a vacío. El producto bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa B. La preparación de 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

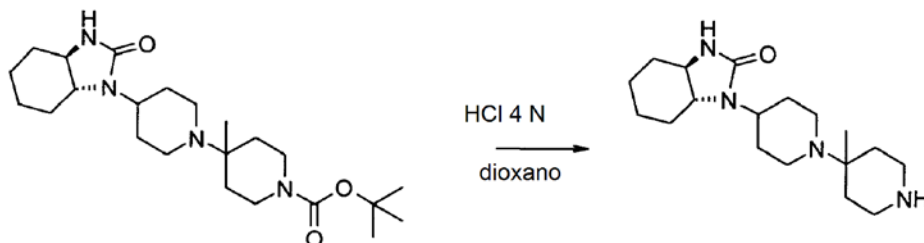


25 A una disolución de 4-[4-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en acetonitrilo (20 mL) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,30 g, 8,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se resuspendió en agua (20 mL) y diclorometano (80 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (849 mg, 30% en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4)

30

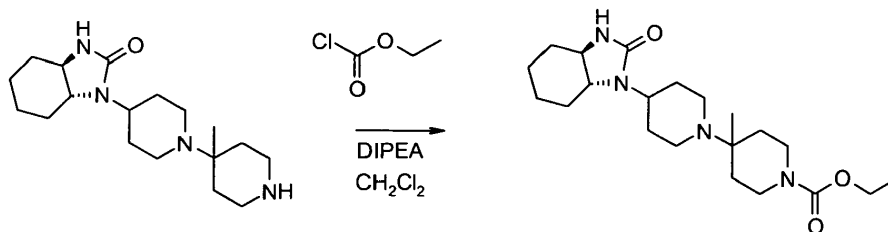
$\delta$  ppm 0,95 (s, 3 H), 1,31 - 1,40 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H), 1,44 - 1,48 (m, 2 H), 1,52 - 1,63 (m, 1 H), 1,64 - 1,89 (m, 8 H), 1,93 - 1,99 (m, 1 H), 2,08 - 2,21 (m, 2 H), 2,25 - 2,32 (m, 1 H), 2,89 - 3,10 (m, 4 H), 3,28 - 3,36 (m, 1 H), 3,42 - 3,53 (m, 2 H), 3,54 - 3,65 (m, 1 H). MS (M+1): 421,3.

5 Etapa C. La preparación de (3aR,7aR)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona



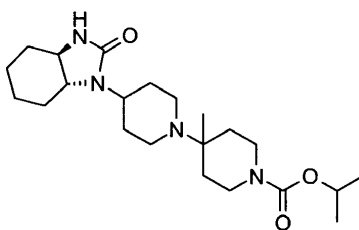
10 Se añadió una disolución de HCl 4 N en dioxano (8 mL, 32,0 mmol) a 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (849 mg, 2,02 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar la sal de HCl del compuesto del título (789 mg, 99%) en forma de un sólido blanco. MS (M+1): 321,25.

Etapa D. La preparación de 4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo



15 A una disolución de (3aR,7aR)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (sal de HCl, 99 mg, 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (129,3 mg, 1,0 mmol) en diclorometano seco (5 mL) a 0°C se le añadió una disolución de cloroformiato de etilo 1,0 N en diclorometano (0,3 mL, 0,3 mmol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) seguido de diclorometano (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, 49%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D<sub>4</sub>)  $\delta$  ppm 0,99 (s, 3 H), 1,21 (t, J=7,03 Hz, 3 H), 1,31 - 1,54 (m, 6 H), 1,58 - 2,00 (m, 9 H), 2,06 - 2,35 (m, 3 H), 2,88 - 3,04 (m, 2 H), 3,04 - 3,18 (m, 2 H), 3,29 - 3,44 (m, 2 H), 3,48 - 3,69 (m, 3 H), 4,08 (q, J=7,03 Hz, 2 H). MS (M+1): 393,2.

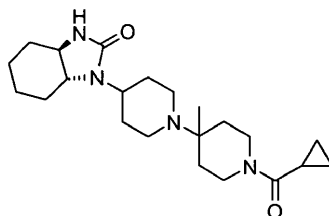
25 **Ejemplo 5.** 4-[4-[(3aR,7aR)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo



30 A una disolución de (3aR,7aR)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (sal de HCl, 99 mg, 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (129,3 mg, 1,0 mmol) en diclorometano seco (5 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota una disolución de cloroformiato de isopropilo 1,0 N en diclorometano (0,3 mL, 0,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 mL) seguido de diclorometano (20 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 51%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,

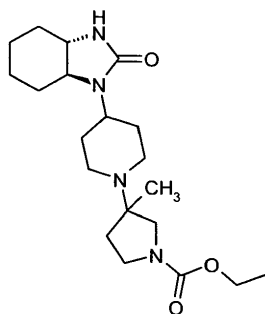
METANOL-D4)  $\delta$  ppm 0,98 (s, 3 H), 1,21 (d, J=6,25 Hz, 6 H), 1,30 - 1,51 (m, 6 H), 1,61 (d, J=11,33 Hz, 1 H), 1,67 - 1,89 (m, 7 H), 1,95 (d, J=7,42 Hz, 1 H), 2,13 - 2,34 (m, 3 H), 2,85 - 3,16 (m, 4 H), 3,28 - 3,41 (m, 2 H), 3,47 - 3,68 (m, 3 H), 4,77 - 4,85 (m, 1 H). MS (M+1): 407,3.

5 **Ejemplo 6.** (3aR,7aR)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona

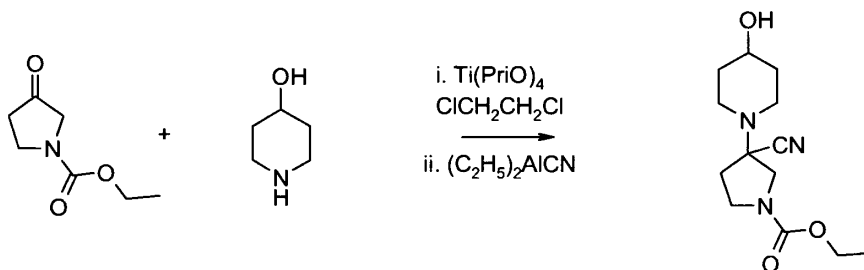


10 A la disolución de (3aR,7aR)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (sal de HCl, 99 mg, 0,25 mmol) en DMF seco (3 mL) se le añadió ácido ciclopropanocarboxílico (26 mg, 0,3 mmol) seguido de HATU (114 mg, 0,3 mmol) y diisopropiletilamina (0,10 mL, 0,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (15 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. El residuo se purificó con LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 28%) en forma de un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METANOL-D4)  $\delta$  ppm 0,63 - 0,81 (m, 4 H), 0,97 (s, 3 H), 1,23 - 1,43 (m, 5 H), 1,51 - 1,82 (m, 9 H), 1,83 - 1,95 (m, 3 H), 2,06 - 2,29 (m, 2 H), 2,81 - 3,00 (m, 2 H), 2,98 - 3,14 (m, 2 H), 3,33 - 3,64 (m, 4 H), 3,70 - 3,88 (m, 1 H). MS (M+1): 389,2.

15 **Ejemplo 7.** 3-[4-[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)

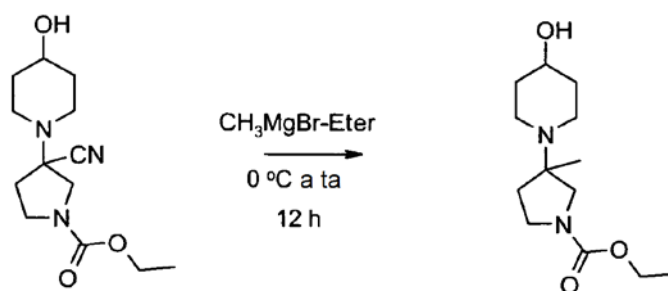


Etapa A. La preparación de 3-ciano-3-(4-hidroxi-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo



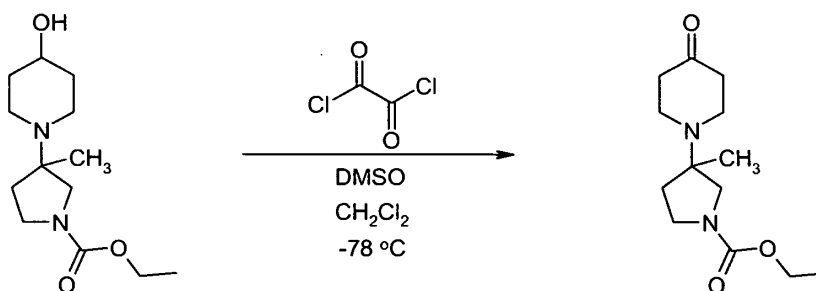
20 A una disolución agitada de 4-hidroxipiperidina (464 mg, 4,58 mmol) y 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de etilo (610 mg, 3,82 mmol) en 1,2-dicloroetano (25 mL) se le añadió isopropóxido de titanio (1,09 g, 3,82 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se añadió una disolución 1,0 M de cianuro de dietilaluminio (1,02 g, 9,17 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 h. Se diluyó con diclorometano (25 mL) y se paró con una disolución saturada de cloruro amónico (10 mL) a 0 °C. Después mezcla se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite, y el filtrado resultante se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una goma amarilla (1,0 g). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  4,22 (q, 2H), 4,21-4,1 (dd, 1H), 3,79-3,62 (m, 3H), 3,38 (dd, 1H), 2,9 (s ancho, 1H), 2,7 (s ancho, 1H), 2,54-2,35 (m, 3H), 2,18-1,85 (m ancho, 3H), 1,68-1,45 (m, 3H), 1,25 (t, 3H). MS (M+1): 268,14.

30 Etapa B. La preparación de 3-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo



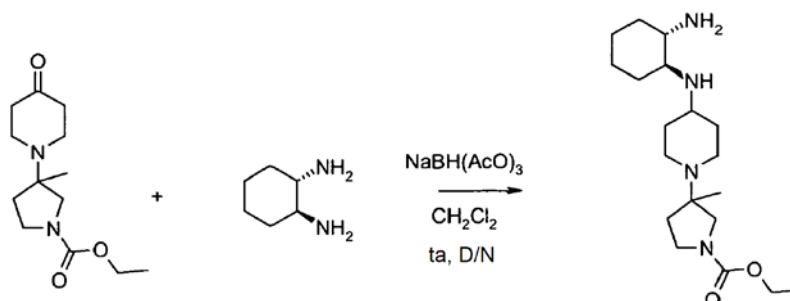
- 5 A una disolución agitada de 3-ciano-3-(4-hidroxi-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo (1,0 gm, 3,74 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se le añadió una disolución 1,4 M de bromuro de metil magnesio en tolueno/THF (5,35 mL, 7,48 mmol) a 0 °C, y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante otras 12 h a temperatura ambiente, la reacción se paró con una disolución saturada de cloruro amónico (5 mL) a 0 °C y se diluyó con acetato de etilo (25 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pálido (830 mg), que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 257,16.

Etapa C. La preparación de 3-metil-3-(4-oxo-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo



- 10 Una disolución de cloruro de oxalilo 2 M en diclorometano (617 mg, 4,86 mmol) se introdujo en un matraz de fondo redondo secado en una estufa y se enfrió -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió sulfóxido de dimetilo (767 mg, 9,72 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) gota a gota. Después de 10 minutos, una disolución de 3-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (830 mg, 3,24 mmol) en diclorometano (10 mL) se introdujo mediante una cánula en el matraz y se agitó a -78°C durante otros 10 minutos. Después se añadió trietilamina (1,31 g, 12,96 mmol) y se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se dejó calentar a 0 °C durante 30 minutos y se paró con disolución saturada de cloruro amónico (10 mL). El producto se extrajo en diclorometano (2 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (810 mg, 90%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  4,18 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,62-3,35 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,85 (s ancho, 2H), 2,75 (s ancho, 1H), 2,48-2,39 (m, 4H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,26 (t, 3H), 1,08 (s, 3H) MS (M+1): 255,12.

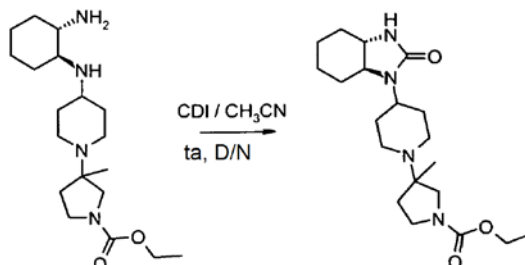
Etapa D. La preparación de 3-[4-[[[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)



- 25 A una disolución de 3-metil-3-(4-oxo-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de etilo (810 mg, 3,19 mmol) y 1S,2S-diaminociclohexano (733,2 mg, 6,638 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) se le añadió triacetoxiborohidruo sódico (946,5 mg, 4,47 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la reacción se paró con una disolución del 5% de bicarbonato sódico, se agitó durante 30 minutos y el producto se

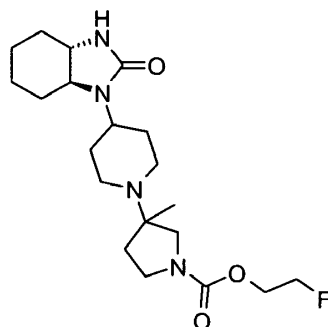
extraído en diclorometano (2 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma blanca (600 mg), que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 353,39.

- 5 Etapa E. La preparación de 3-metil-3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxooctahidro-1H-benzimidazol-1-il]piperidin-1-il]pirrolidin-1-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)

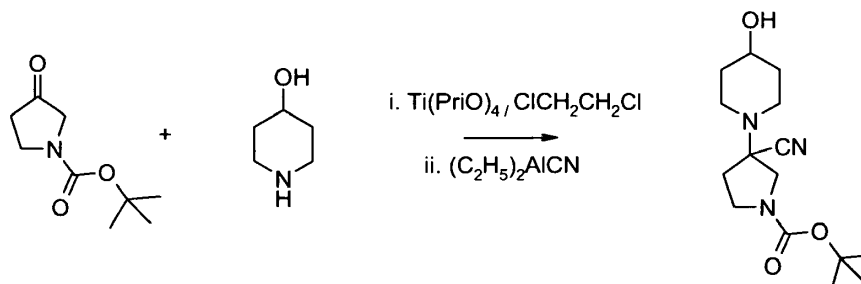


- 10 A una disolución de 3-[4-[[1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (600 mg, 1,70 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (551,92 mg, 3,40 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó a vacío; el residuo se disolvió en diclorometano (60 mL), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (diclorometano / metanol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  4,15 (q, 2H), 3,62-3,51 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,19 (d ancho, 1H), 2,99 (m, 3H), 2,76 (s ancho, 1H), 2,45 (m, 3H), 2,01-1,82 (m, 6H), 1,74 (d ancho, 1H), 1,65 (d ancho, 1H), 1,45 (m, 4H), 1,25 (t, 3H), 1,12 (s, 3H). MS (M+1): 379,18.

- 15 **Ejemplo 8.** 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo (mezcla de diastereómeros)

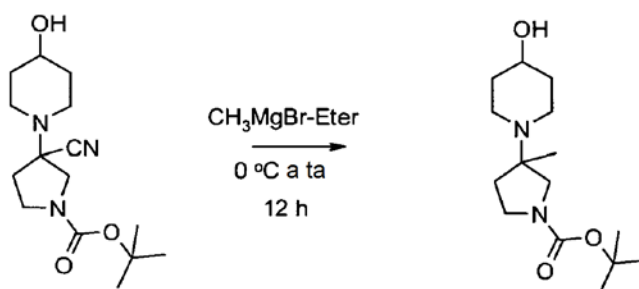


Etapa A. La preparación de 3-ciano-3-(4-hidroxi-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



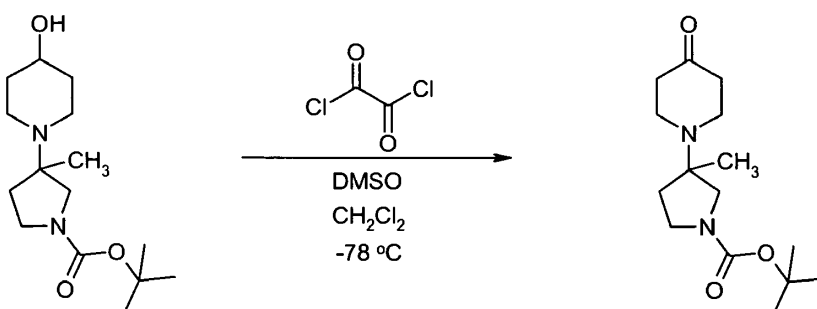
- 20 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa A del ejemplo 7 y partiendo de 4-hidroxipiperidina (5,0 g, 49,43 mmol) y 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,16 g, 49,43 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 g). MS (M+1): 296,19

Etapa B. La preparación de 3-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



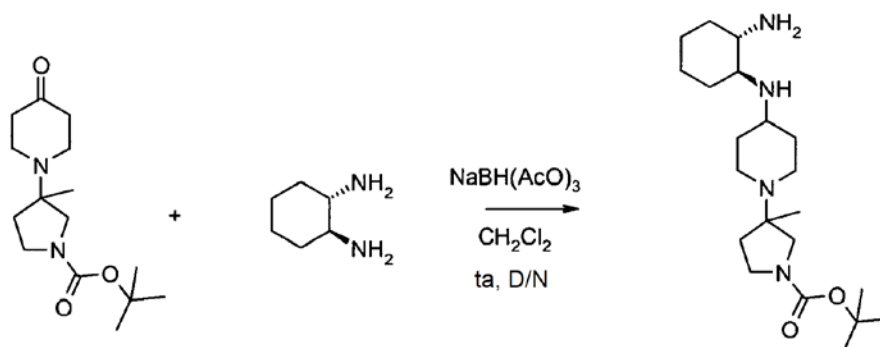
Siguiendo el procedimiento usado en la etapa B del ejemplo 7 y partiendo de 3-ciano-3-(4-hidroxi-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 16,93 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,5 g). MS (M+1): 285,19

- 5 Etapa C. La preparación de 3-metil-3-(4-oxo-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento usado en la etapa C del ejemplo 7 y partiendo de 3-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,5 g, 12,31 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (2,5 g). MS (M+1): 283,21

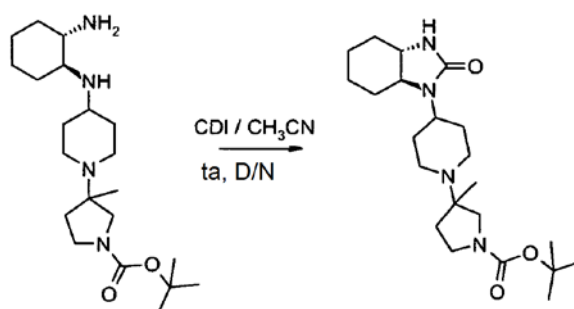
- 10 Etapa D. La preparación de 3-[4-[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros)



Siguiendo el procedimiento usado en la etapa D del ejemplo 7 y partiendo de 3-metil-3-(4-oxo-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,7 g, 9,56 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (2,5 g). MS (M+1): 381,30

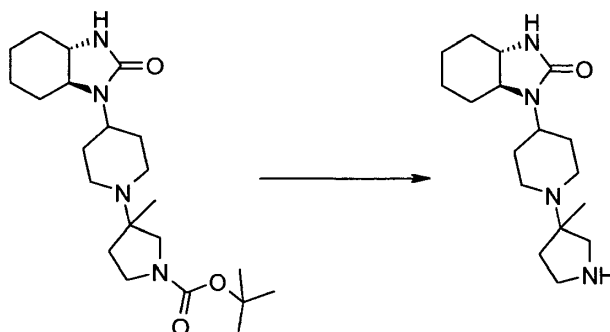
- 15 Etapa E. La preparación de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros)





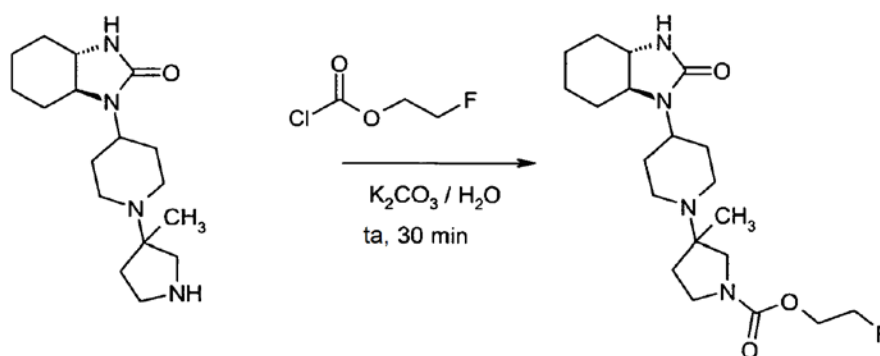
Siguiendo el procedimiento usado en la etapa E del ejemplo 7 y partiendo de 3-[4-[[[(1S,2S)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,5 g, 6,58 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,85 g). MS (M+1): 407,32

- 5 Etapa F. La preparación de (3aS,7aS)-1-[1-(3-metilpirrolidin-3-il)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (mezcla de diastereómeros)



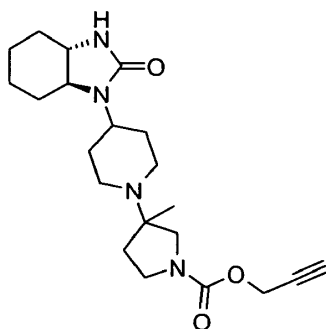
- 10 A 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,85 g, 4,55 mmol) en dioxano se le añadió una disolución de HCl 4 N en dioxano (11,4 mL, 45,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Después el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,3 g), que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 307,28.

Etapa G. La preparación de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de 2-fluoroetil (mezcla de diastereómeros)



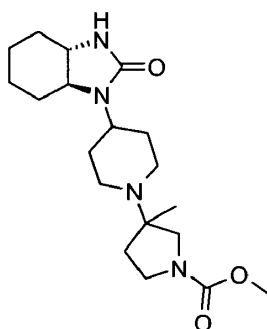
- 15 A una disolución de (3aS,7aS)-1-[1-(3-metilpirrolidin-3-il)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (1 mmol) en agua (10 mL) se le añadió carbonato potásico (4,0 equiv.) seguido de cloroformiato de 2-fluoroetil (1,2 equiv.) a temperatura ambiente, y se agitó a ta durante 30 minutos. Se extrajo en acetato de etilo (2x10 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida eluyendo con metanol en acetato de etilo (0 a 5%) para proporcionar el compuesto del título (93 mg). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): δ 4,65 (t, 2H), 4,53 (t, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,25 (t, 1H), 3,03-2,90 (m, 3H), 2,77 (br t, 1H), 2,47 (m, 3H), 1,98-1,60 (m ancho, 9H), 1,43 (m, 3H), 1,11 (s, 3H); MS (M+1): 397,30.
- 20

**Ejemplo 9.** 3-[4-[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de prop-2-inilo (mezcla de diastereómeros)



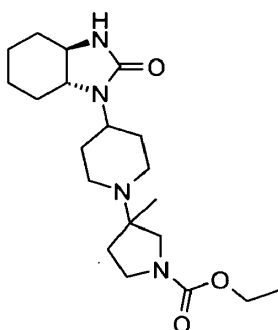
5 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa G del ejemplo 8 y mediante el uso de cloroformiato de prop-2-inilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (107,2 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  4,76 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,63 (s ancho, 1H), 3,64-3,57 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 3,24 (t, 1H), 3,02-2,91 (m, 4H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 1,99-1,60 (m ancho, 9H), 1,43 (m, 4H), 1,11 (s, 3H). MS (M+1): 389,30.

**Ejemplo 10.** 3-[4-[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de metilo (mezcla de diastereómeros)

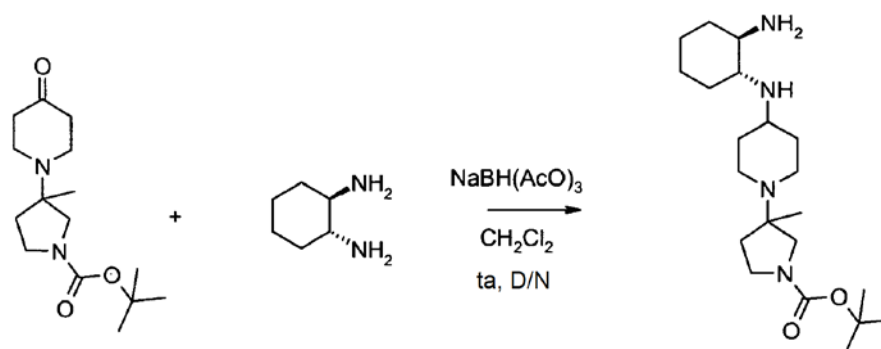


10 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa G del ejemplo 8 y mediante el uso de cloroformiato de metilo, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz):  $\delta$  d 4,63 (s ancho, 1H), 3,70-3,54 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,05-2,90 (m, 3H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 3H), 1,98-1,63 (m, 9H), 1,49 (m, 4H), 1,09 (s, 3H); MS (M+1): 365,30.

15 **Ejemplo 11.** 3-[4-[(3aR,7aR)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)

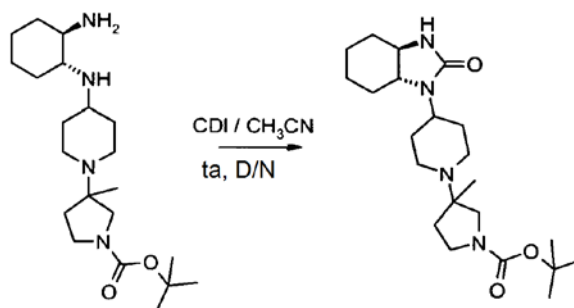


Etapa A. La preparación de 3-[4-[[1R,2R)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros)



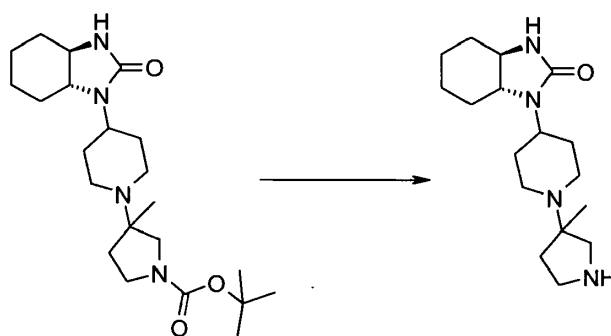
Siguiendo el procedimiento usado en la etapa D del ejemplo 7 y partiendo de 3-metil-3-(4-oxo-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 1,06 mmol) y 1R,2R-diaminociclohexano (244,2 mg, 2,12 mmol), se obtuvo el compuesto del título (300 mg). MS (M+1): 381,30

- 5 Etapa B. La preparación de 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros)



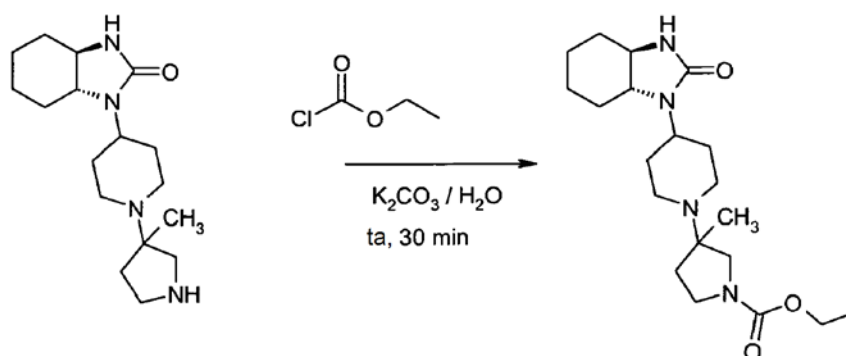
- 10 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa E del ejemplo 7 y partiendo de 3-[4-[(1R,2R)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,79 mmol), se obtuvo el compuesto del título (200 mg). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,40 (s, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 3,55-3,27 (m, 3H), 3,13 (t, 1H), 3,00 (s ancho, 2H), 2,82 (m ancho, 1H), 2,66 (m ancho, 1H), 2,40-2,29 (m, 3H), 1,97 (d ancho, 1H), 1,82-1,68 (m ancho, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,45-1,25 (m, 2H), 1,04 (s, 3H).

Etapa C. La preparación de (3aR,7aR)-1-[1-(3-metilpirrolidin-3-il)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (mezcla de diastereómeros)



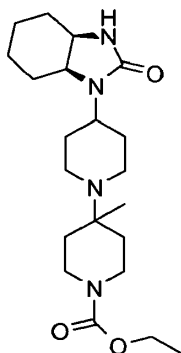
- 15 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa F del ejemplo 8 y partiendo de 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,492 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (160 mg) y se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 307,28.

- 20 Etapa D. La preparación de 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)

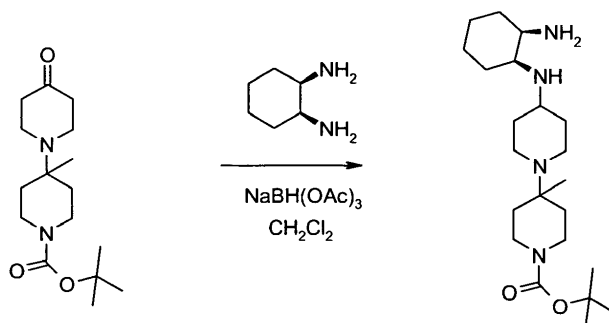


- 5 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa G del ejemplo 8 y partiendo de (3aR,7aR)-1-[1-(3-metilpirrolidin-3-il)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-2-ona (160 mg, 0,522 mmol) y cloroformiato de etilo (85 mg, 0,783 mmol), se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma (120 mg).  $^1\text{H}$  RMN (Metanol-D<sub>4</sub>)  $\delta$  4,60 (s ancho, 1H), 4,13-4,08 (q, 2H), 3,74-3,51 (m, 4H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,20 (d ancho, 1H), 3,04-2,90 (m, 3H), 2,73 (s ancho, 1H), 2,4-2,31 (m, 3H), 1,98-1,60 (m ancho, 8H), 1,43 (m, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,10 (s, 3H). MS (M+1): 379,34.

**Ejemplo 12.** 4-[4-[(cis)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo

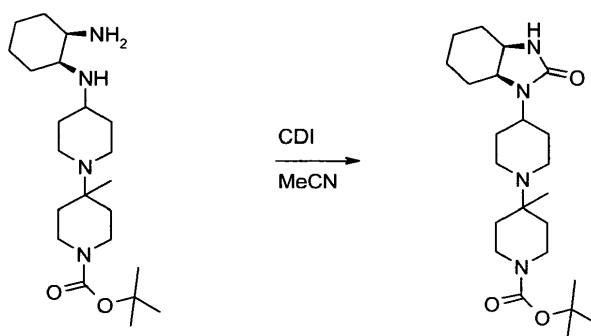


- 10 Etapa A. La preparación de 4-[4-[(cis)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



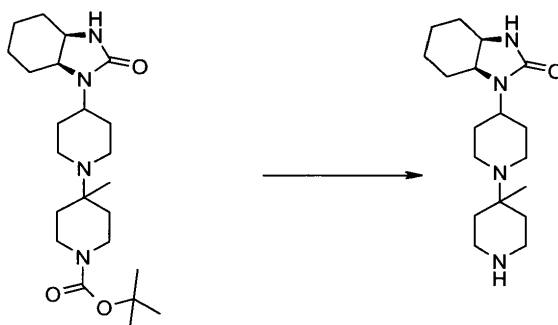
- 15 A una disolución de cis-ciclohexano-1,2-diamina (0,850 mL, 7,22 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió 4-metil-4-(4-oxo-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,39 g, 3,61 mmol) en diclorometano (5 mL) seguido de triacetoxiborohidruro sódico (0,918 g, 4,33 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se paró después con NaOH 1 N y se añadió diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del título, que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 395,37.

- 20 Etapa B. La preparación de 4-[4-[(cis)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



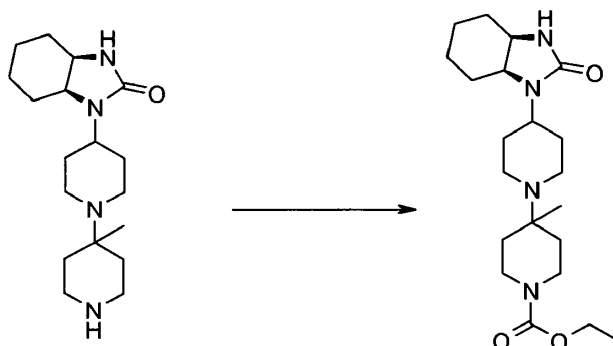
A una disolución de 4-[4-[(*cis*)-2-aminociclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,4 g, 3,55 mmol) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (0,575 g, 3,55 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a vacío, y el residuo se diluyó con diclorometano. Después se añadió una disolución de NaOH 1 N, se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gradiente de MeOH/Diclorometano) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g), que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 421,38.

Etapa C. La preparación de (*cis*)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona



A una disolución de (*cis*)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona (1,4 g, 3,33 mmol) en metanol (25 mL) se le añadió una disolución de ácido clorhídrico 4 M (10 mL, 40,00 mmol) en dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,4 g), que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 321,31.

Etapa D. La preparación de 4-[4-[(*cis*)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de etilo



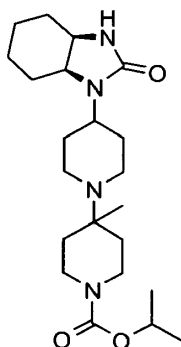
A una disolución de (*cis*)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona bruta (sal de HCl, 0,3 g) en diclorometano (10 mL) se le añadió diisopropiletil amina (0,337 g, 2,61 mmol) seguido de una disolución de cloroformiato de etilo (0,119 g, 1,09 mmol) en diclorometano (1 mL) gota a gota a lo largo de 30 minutos a 0 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se paró después con hielo y se diluyó con diclorometano, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se

secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó después mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título de forma de un sólido blanquecino (60 mg, 18%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,88 (s, 3 H), 1,07 - 1,21 (m, 1 H), 1,23 (t,  $J=7,03$  Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 3 H), 1,45 - 1,92 (m, 13 H), 2,02 - 2,24 (m, 2 H), 2,81 - 3,01 (m, 2 H), 3,23 - 3,40 (m, 2 H), 3,41 - 3,69 (m, 5 H), 4,10 (q,  $J=7,29$  Hz, 2 H).

5

MS (M+1): 393,28.

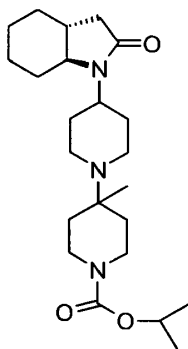
**Ejemplo 13.** 4-[4-[(cis)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo



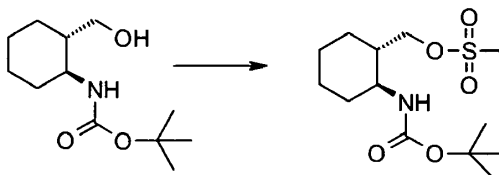
10 A una disolución de (cis)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzimidazol-2-ona (sal de HCl, 0,3 g, 0,76 mmol) en diclorometano (10 mL) a 0 °C se le añadió diisopropil etil amina (0,315 g, 2,44 mmol) seguido de cloroformiato de isopropilo (0,112 g, 0,92 mmol) gota a gota a lo largo de 30 minutos, y se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se paró con NaOH 1 N y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó después mediante el uso de

15 LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (127 mg, 41%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,86 (s, 3 H), 1,06 - 1,18 (m, 1 H), 1,20 (d,  $J=6,25$  Hz, 6 H), 1,27 - 1,42 (m, 3 H), 1,44 - 1,90 (m, 12 H), 1,98 - 2,26 (m, 2 H), 2,77 - 2,99 (m, 2 H), 3,20 - 3,39 (m, 2 H), 3,40 - 3,72 (m, 5 H), 4,16 - 4,36 (m, 1 H), 4,72 - 4,92 (m, 1 H). MS (M+1): 407,30.

20 **Ejemplo 14.** 4-[4-[(3aR,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo



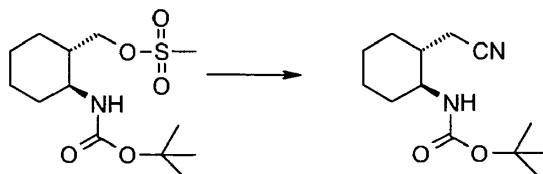
Etapa A. La preparación de N-[(1S,2S)-2-(metilsulfoniloximetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo



25 A una disolución de N-[(1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1,3 g, 5,68 mmol) en diclorometano (10 mL) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,52 mL, 6,75 mmol) a 0 °C. Después se añadió trietilamina (1 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se paró con hielo y se diluyó

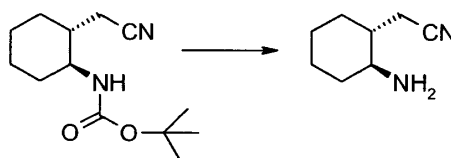
en diclorometano. Se lavó con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido marrón (1,8 g). MS (M+1): 308,16

Etapa B. La preparación de N-[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo



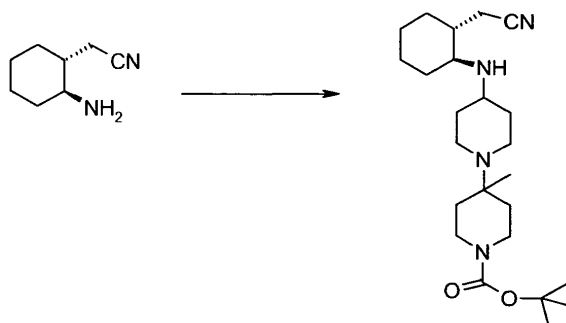
- 5 A una disolución de N-[(1S,2S)-2-(metilsulfoniloximetil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (1,8 g) en DMSO seco se le añadió cianuro potásico (0,52 g, 7,76 mL), y la mezcla se calentó después a 90 °C bajo  $\text{N}_2$  durante 4 horas. La mezcla se enfrió y después se vertió sobre agua (50 mL) y se extrajo con éter (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Etapa C. La preparación de 2-[(1R,2S)-2-aminociclohexil]acetonitrilo



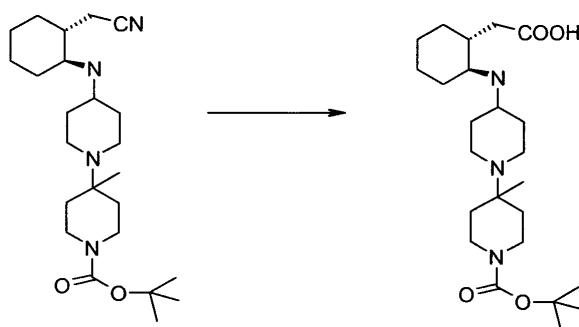
- 10 Una disolución de N-[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (2 g) en MeOH (40 mL) y HCl 4 M en dioxano (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional.

- 15 Etapa D. La preparación de 4-[4-[[[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



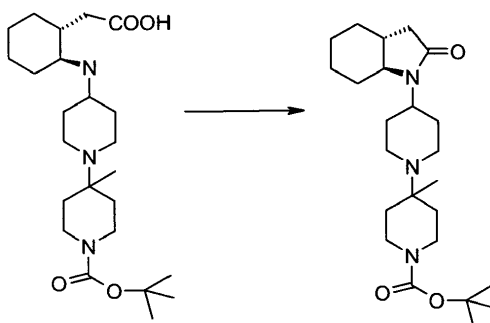
- 20 A una disolución de 2-[(1R,2S)-2-aminociclohexil]acetonitrilo (sal de HCl, 0,7 g, 3,32 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió trietilamina (0,48 mL, 3,47 mmol) seguido de 4-metil-4-(4-oxo-1-piperidil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3,38 mmol) a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución que contenía cianoborohidruro sódico (0,34 g, 4,93 mmol) y cloruro de zinc(II) (0,22 g, 1,62 mmol) en MeOH (2 mL) gota a gota, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a vacío, el residuo se diluyó en diclorometano (100 mL) y se lavó con NaOH 1 N (10 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. MS (M+1): 419,37.

- 25 Etapa E. La preparación de ácido 2-[(1R,2S)-2-[[1-[4-metil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-4-piperidil]-4-piperidil]amino]ciclohexil]acético



5 Una disolución de 4-[4-[[[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]amino]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en EtOH (30 mL) y NaOH acuoso 2 N (10 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Después se añadió una cantidad adicional de NaOH 2 N (12 mL) y se concentró a vacío. El residuo se acidificó (pH 3-4) con HCl 1 N y se concentró a vacío. El residuo sólido se lavó con MeOH, se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título, que se usó para la etapa posterior sin purificación adicional. MS (M+1): 438,42.

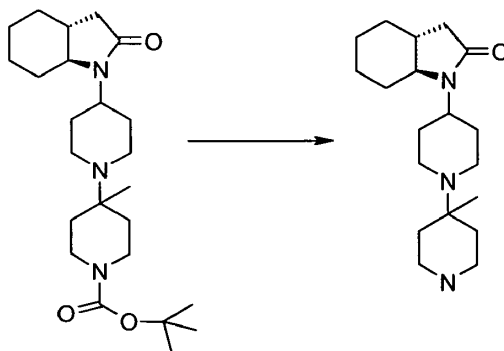
Etapa F. La preparación de 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



10 Una disolución de ácido 2-[(1R,2S)-2-[[1-[4-metil-1-[(2-metilpropan-2-il)oxicarbonil]-4-piperidil]-4-piperidil]amino]ciclohexil]acético, diisopropiletilamina (0,5 mL, 3,36 mmol) y HATU (0,7 g, 1,84 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se paró con agua y se concentró a vacío. El residuo se diluyó en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con NaOH 1 N (10 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (M+1): 420,38.

15

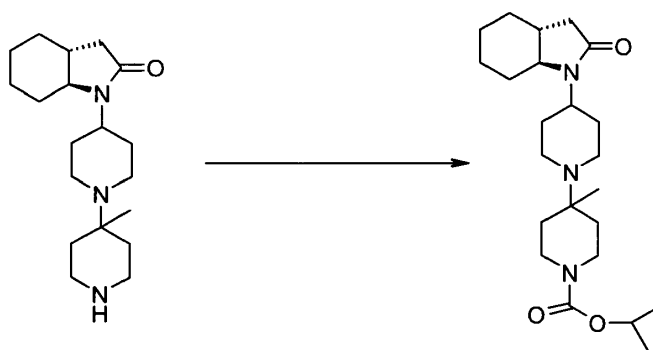
Etapa G. La preparación de (3aR,7aS)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona



20 Una disolución de 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en MeOH (14 mL) y HCl 4 M en dioxano (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró a vacío, y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,41 g). MS (M+1): 320,30.

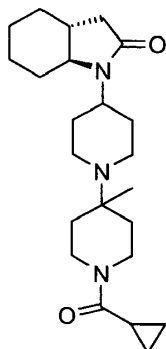
Etapa H. La preparación de 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo





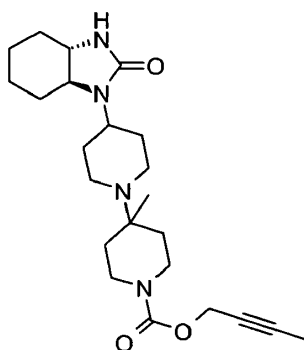
5 A una disolución de (3aR,7aS)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona (100 mg, 0,31 mmol) y trietilamina (0,044 mL, 0,31 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió cloroformiato de isopropilo (0,313 mL, disolución 1 M en tolueno, 0,31 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 2 horas. Se diluyó con diclorometano (60 mL) y se añadió NaOH 1 N (10 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron a vacío y el residuo se purificó mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 49,6 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,85 (s, 3 H), 1,19 (d, J=6,25 Hz, 6 H), 1,21 - 1,43 (m, 6 H), 1,48 - 1,87 (m, 10 H), 1,87 - 2,00 (m, 1 H), 2,04 - 2,18 (m, 2 H), 2,28 (d, J=6,64 Hz, 1 H), 2,32 (d, J=7,03 Hz, 1 H), 2,88 (t, J=12,70 Hz, 2 H), 2,97 (t, J=8,59 Hz, 1 H), 3,20 - 3,35 (m, 2 H), 3,39 - 3,58 (m, 2 H), 3,90 (t, J=12,30 Hz, 1 H), 4,76 - 4,93 (m, 1 H). MS (M+1): 406,2.

10 **Ejemplo 15.** (3aR,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona



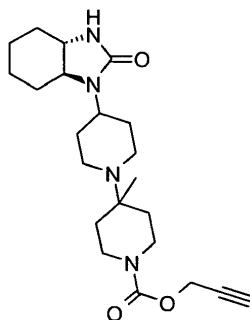
15 A una disolución de (3aR,7aS)-1-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona (70 mg, 0,22 mmol) en DMF (3 mL) se le añadió ácido ciclopropano carboxílico (18,86 mg, 0,22 mmol) y diisopropiletil amina (0,046 mL, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5-10 minutos, se añadió HATU (83 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (60 mL) y se lavó con NaOH 1 N (7 mL) y salmuera, y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 69%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,54 - 0,74 (m, 2 H), 0,77 - 0,95 (m, 2 H), 0,84 (s, 3 H), 1,01 - 1,44 (m, 6 H), 1,45 - 1,84 (m, 11 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,19 - 2,40 (m, 2 H), 2,73 - 3,06 (m, 3 H), 3,17 - 3,32 (m, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 3,44 - 3,68 (m, 2 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 3,81 - 3,97 (m, 1 H). MS (M+1): 388,3.

25 **Ejemplo 16:** 4-[4-[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de but-2-inilo



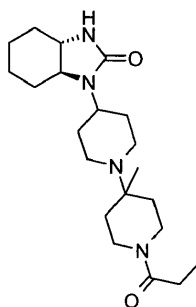
5 A una disolución de (3aS,7aS)-3-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-ona (sal de HCl, 0,4105 g, 1,15 mmol) y carbonato potásico (0,170 g, 1,23 mmol) en agua (3,00 mL) se le añadió una disolución de cloroformiato de but-2-inilo (0,156 mL, 1,38 mmol) en diclorometano (3 mL). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una columna Hydrometrix Varian con cartucho Chem Elut y se aclaró con diclorometano (3 volúmenes de columna). Se concentró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía rápida (0 a 50% de MeOH/Acetato de etilo), seguido de LC/MS preparativa (pH elevado) para proporcionar el compuesto del título (0,036 g, 7,59%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,30 - 1,47 (m, 6H), 1,49 (s, 2H), 1,62 - 1,76 (m, 1H), 1,76 - 2,00 (m, 9H), 2,34 (s, 2H), 2,72 - 2,98 (m, 6H), 2,99 - 3,09 (m, 2H), 3,49 - 3,85 (m, 2H), 4,11 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,61 - 4,72 (m, 2H) MS (M+1): 417,3.

**Ejemplo 17:** 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de prop-2-inilo



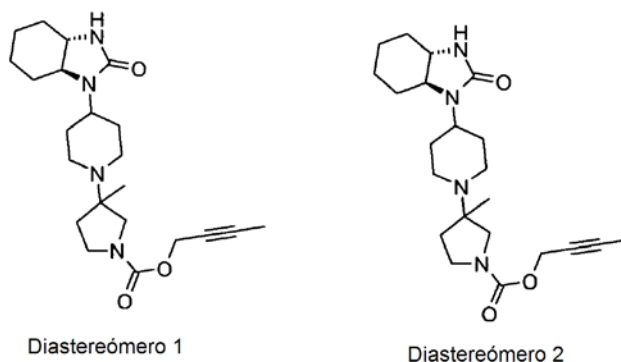
15 Siguiendo el procedimiento usado en el ejemplo 16 y partiendo de (3aS,7aS)-3-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-ona (sal de HCl, 181 mg, 0,51 mmol) y cloroformiato de prop-2-inilo (0,050 mL, 0,51 mmol), se obtuvo el compuesto del título (19,40 mg, 9,50 %) tras la purificación mediante LC/MS preparativa (pH elevado). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,29 - 1,47 (m, 5H), 1,49 (s, 3H), 1,76 - 2,01 (m, 8H), 2,29 - 2,44 (m, 2H), 2,82 (t, J=9,96 Hz, 5H), 2,90 (d, J=10,55 Hz, 2H), 3,03 (d, J=6,64 Hz, 1H), 3,68 (t, J=9,57 Hz, 2H), 4,06 - 4,17 (m, 1H), 4,27 (d, J=19,53 Hz, 2H), 4,52 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,76 (s, 1H). MS (M+1): 403,3.

**Ejemplo 18:** (3aS,7aS)-3-[1-(4-metil-1-propanoil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-ona

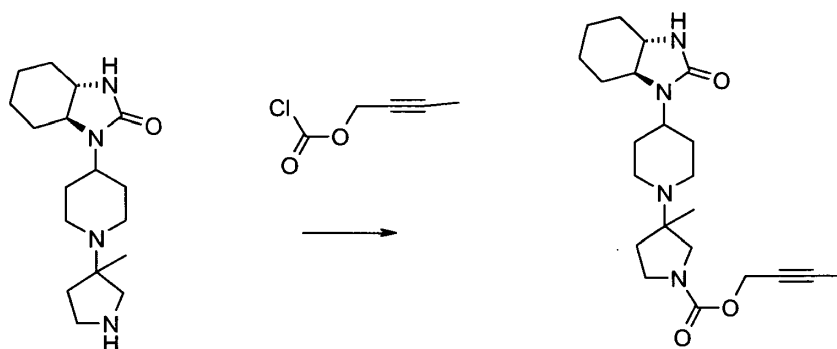


- 5 Siguiendo el procedimiento usado en la Etapa H del ejemplo 14 y partiendo de (3aS,7aS)-3-[1-(4-metil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-ona (sal de HCl, 1,5 g, 3,8 mmol) y cloruro de propanoilo (0,43 mL, 4,89 mmol), se obtuvo el compuesto del título (740 mg, 51,7 %) tras la purificación mediante cromatografía rápida (4% de MeOH en diclorometano).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D)  $\delta$  ppm 0,96 (s, 3 H), 1,18 (t, 3 H), 1,3 - 1,5 (m, 6 H), 1,4 - 1,9 (m, 8 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H), 2,1 - 2,3 (m, 3 H), 2,32 - 2,4 (m, 2 H), 2,84 - 3,08 (m, 4 H), 3,23 - 3,4 (m, 2 H), 3,42 - 3,5 (m, 1 H), 3,82 - 3,88 (m, 1 H), 3,7 - 3,8 (m, 1 H), 4,43 (s, 1 H). MS (M+1): 377,16

**Ejemplo 19 (Diastereómero 1) y Ejemplo 20 (Diastereómero 2):** 3-[4-[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo

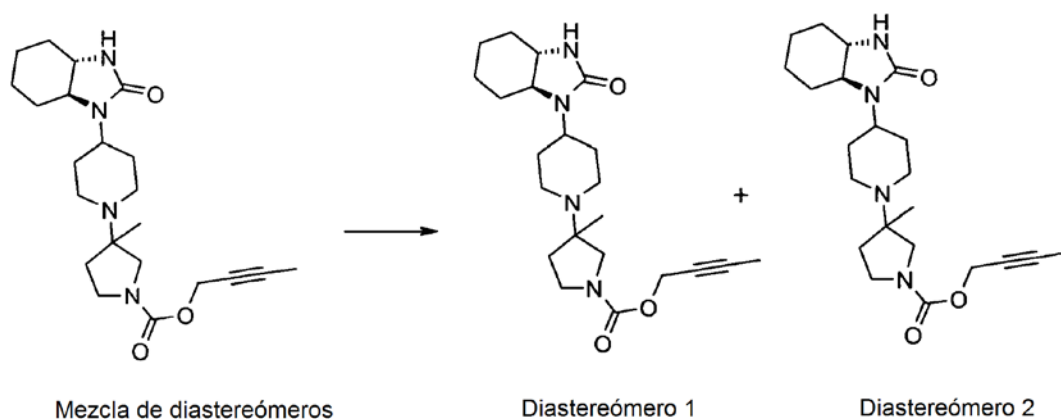


- 10 Etapa A: La preparación de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo (mezcla de diastereómeros)



- 15 Siguiendo el procedimiento usado en el ejemplo 16 y partiendo de (3aS,7aS)-3-[1-(3-metilpirrolidin-3-il)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-ona (sal de HCl, 0,6 g, 1,75 mmol) y cloroformiato de but-2-inilo (0,218 mL, 1,92 mmol), se obtuvo el compuesto del título (0,239 g, 33,9 %) tras la purificación mediante LC/MS preparativa (pH elevado) en forma de una mezcla de diastereómeros. MS (M+1): 403,3

Etapa B: Separación de los diastereómeros de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo

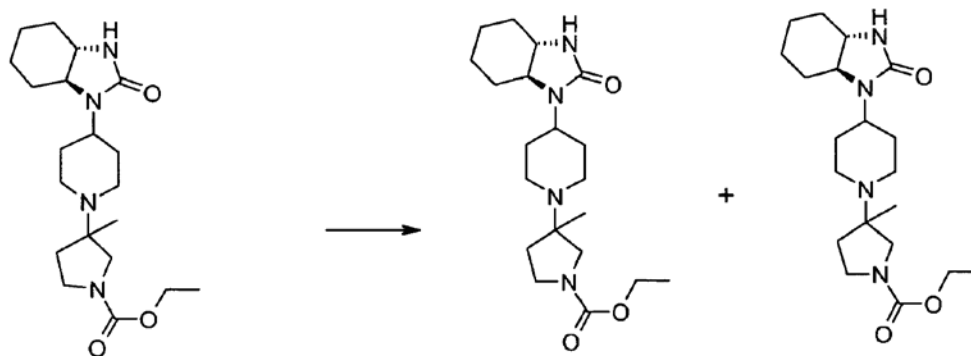


Una mezcla de diastereómeros de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo (0,220 g, 0,55 mmol) se separó mediante cromatografía con fluido supercrítico (columna Chiral OJ, Eluyentes: 10% de EtOH + 0,1% de dimetiletilamina y CO<sub>2</sub> como eluyente principal) para proporcionar el Diastereómero 1 y Diastereómero 2 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo.

Diastereómero 1 (Ejemplo 19): (0,083 g), Tiempo de retención: 2,21 minutos (Cromatografía con fluido supercrítico, Columna Chiral OJ, Eluyentes: 20% de EtOH + dimetiletilamina y CO<sub>2</sub> como eluyente principal, temperatura ambiente) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,37 (s, 7H), 1,71 - 1,83 (m, 3H), 1,84 (d, J=1,95 Hz, 3H), 1,88 - 2,01 (m, 3H), 2,19 - 2,45 (m, 1H), 2,66 (d, J=12,50 Hz, 1H), 2,70 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 3,13 (m, 5H), 3,26 - 3,35 (m, 1H), 3,45 (dd, J=7,03 Hz, 2H), 3,59 (dd, J=30,47, 9,37 Hz, 1H), 3,67 - 3,84 (m, 1H), 4,01 - 4,19 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,65 (s, 2H). MS (M+1): 403,3

Diastereómero 2 (Ejemplo 20): (0,093 g), Tiempo de retención: 2,55 minutos (Cromatografía con fluido supercrítico, Columna Chiral OJ, Eluyentes: 20% de EtOH + dimetiletilamina y CO<sub>2</sub> como eluyente principal, temperatura ambiente). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,27 - 1,44 (m, 7H), 1,68 - 1,91 (m, 6H), 1,90 - 1,98 (m, 3H), 2,39 - 2,70 (m, 3H), 2,78 (d, J=3,91 Hz, 1H), 2,81 - 2,96 (m, 1H), 3,00 (d, J=6,64 Hz, 3H), 3,04 - 3,18 (m, 1H), 3,22 - 3,35 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,52 - 3,66 (m, 1H), 3,72 (t, J=9,57 Hz, 1H), 3,90 - 4,24 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,65 (s, 2H). MS (M+1): 403,3.

**Ejemplo 21 (Diastereómero 1) y Ejemplo 22 (Diastereómero 2):** 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo



Mezcla de diastereómeros

Diastereómero 1

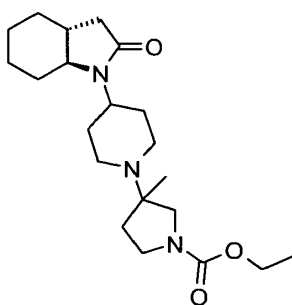
Diastereómero 2

Los diastereómeros de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo se separaron mediante cromatografía con fluido supercrítico (columna Chiral AD, temperatura de la columna 35 °C, Eluyentes: 40% de EtOH + 0,1% de dimetiletilamina y CO<sub>2</sub> como eluyente principal) para proporcionar el Diastereómero 1 y Diastereómero 2 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo

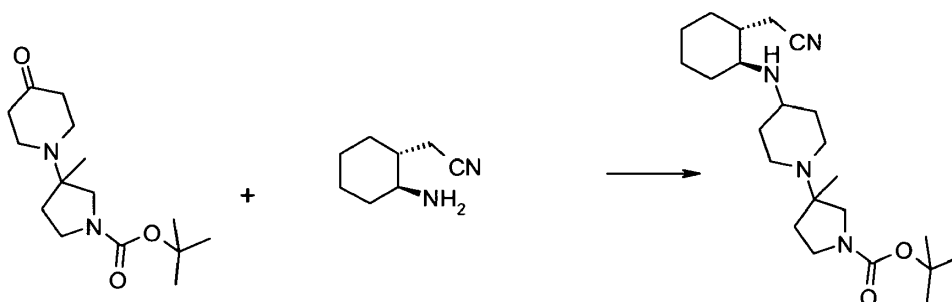
El Diastereómero 1 (Ejemplo 21) se purificó adicionalmente mediante LC/MS preparativa (pH bajo). (0,300 g, 53,1 %), tiempo de retención: 3,37 minutos (cromatografía con fluido supercrítico, columna Chiral AD, temperatura de columna 35 °C, Eluyentes: 40% de EtOH + 0,1% de dimetiletilamina y CO<sub>2</sub> como eluyente principal). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,24 (t, 3 H) 1,30 - 1,50 (m, 4 H) 1,65 (d, J=11,72 Hz, 1 H) 1,70 - 1,90 (m, 5 H) 1,96 (d, J=9,37 Hz, 1 H) 2,30 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 2,40 (t, J=11,33 Hz, 1 H) 2,68 (s ancho, 1 H) 2,81 (d, J=9,37 Hz, 1 H) 2,93 - 3,08 (m, 2 H) 3,18 (t, J=9,77 Hz, 1 H) 3,27 - 3,42 (m, 2 H) 3,45 (d, J=10,16 Hz, 1 H) 3,52 (t, J=9,77 Hz, 1 H) 3,55 - 3,64 (m, 1 H) 3,73 (ancho, s, 1 H) 4,12 (q, J=6,51 Hz, 2 H) 4,55 (ancho, s, 1 H). HRMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,27037, hallado 379,27102.

Diastereómero 2 (Ejemplo 22) (0,485 g, 86 %), Tiempo de retención: 3,94 minutos (cromatografía con fluido supercrítico, columna Chiral AD, temperatura de columna 35 °C, Eluyentes: 40% de EtOH + 0,1% de dimetiletilamina y CO<sub>2</sub> como eluyente principal). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,25 (t, 3 H) 1,30 - 1,50 (m, 4 H) 1,61 - 1,69 (m, 1 H) 1,69 - 1,77 (m, 2 H) 1,77 - 1,87 (m, 4 H) 1,96 (d, J=10,16 Hz, 1 H) 2,26 - 2,33 (m, 1 H) 2,36 (dt, J=8,30, 2,88 Hz, 1 H) 2,39 (d, J=3,52 Hz, 1 H) 2,59 - 2,71 (m, 1 H) 2,80 - 2,89 (m, 1 H) 2,94 - 3,07 (m, 1 H) 3,17 (t, J=9,96 Hz, 1 H) 3,28 - 3,42 (m, 1 H) 3,45 (d, J=10,16 Hz, 1 H) 3,49 (s, 1 H) 3,51 - 3,55 (m, 1 H) 3,55 - 3,63 (m, 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 4,12 (q, J=7,29 Hz, 2 H) 4,48 (s, 1 H). HRMS calculado para C<sub>20</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 379,27037, hallado 379,27026.

**Ejemplo 23:** 3-[4-[(3aS,7aR)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)

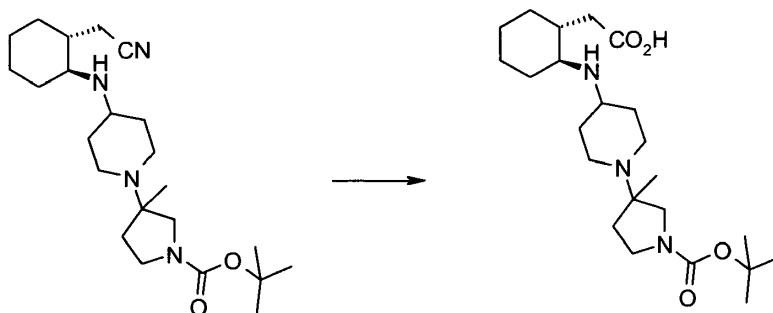


Etapa A: La preparación de 3-[4-[[[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros)



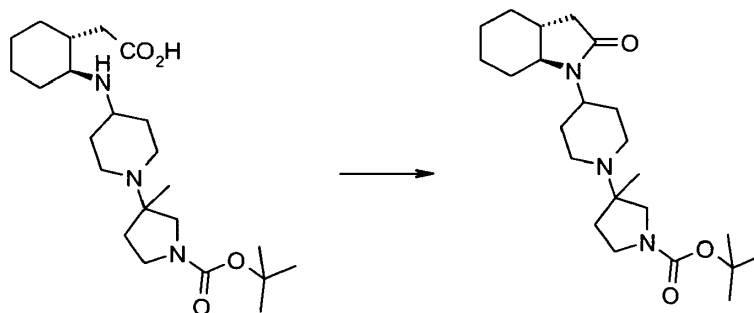
- 5 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa D del ejemplo 14 y partiendo de 2-[(1R,2S)-2-aminociclohexil]acetonitrilo (0,342 g, 2,47 mmol) y 3-metil-3-(4-oxo-1-piperidil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,699 g, 2,47 mmol), se obtuvo el compuesto del título (0,090 g, 8,99 %) tras la purificación mediante LC/MS preparativa (pH elevado). MS (M+1): 405,23.

- 10 Etapa B: La preparación de ácido 2-[(1R,2S)-2-[[1-(1-terc-butoxicarbonil-3-metil-pirrolidin-3-il)-4-piperidil]amino]ciclohexil]acético (mezcla de diastereómeros)



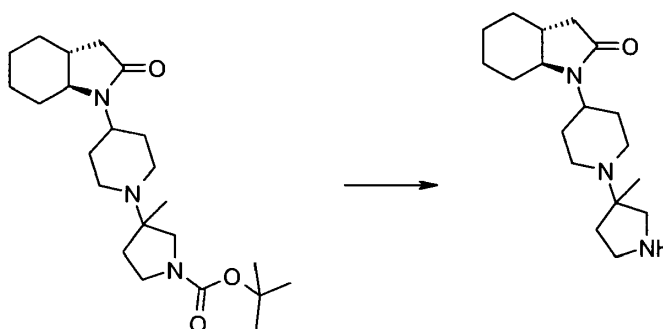
Siguiendo el procedimiento usado en la etapa E del ejemplo 14 y partiendo de 3-[4-[[[(1S,2R)-2-(cianometil)ciclohexil]amino]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,090 g, 0,22 mmol), se obtuvo el compuesto del título. El producto bruto se usó en la etapa posterior sin purificación.

- 15 Etapa C: La preparación de 3-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros)



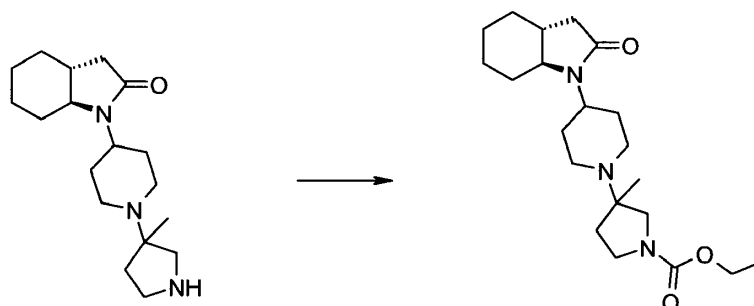
5 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa F del ejemplo 14 y partiendo de ácido 2-[(1R,2S)-2-[[1-(1-terc-butoxicarbonil-3-metil-pirrolidin-3-il)-4-piperidil]amino]ciclohexil]acético (en bruto a partir de la reacción anterior, 0,094 g, 0,22 mmol), se obtuvo el compuesto del título. El producto bruto se usó en la etapa posterior sin purificación. MS (M+1): 406,18.

Etapa D: La preparación de (3aR,7aS)-1-[1-(3-metilpirrolidin-3-il)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona (mezcla de diastereómeros)



10 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa H del ejemplo 14 y partiendo de 3-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,090 g, 0,22 mmol), se obtuvo el compuesto del título. El producto bruto se usó en la etapa posterior sin purificación. MS (M+1): 306,16.

Etapa E: La preparación de 3-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo (mezcla de diastereómeros)

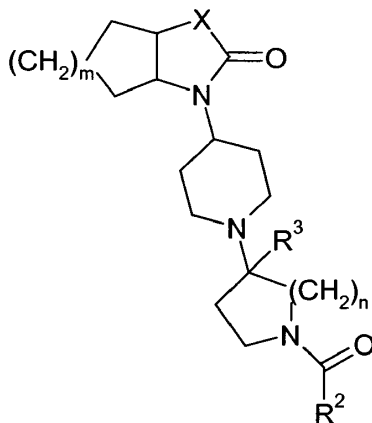


15 Siguiendo el procedimiento usado en la etapa D del ejemplo 12 y partiendo de (3aR,7aS)-1-[1-(3-metilpirrolidin-3-il)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona (sal de HCl, 0,076 g, 0,22 mmol), se obtuvo el compuesto del título (0,025 g, 29,8 %) tras la purificación mediante LC/MS preparativa (pH elevado). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,15 - 1,25 (m, 5H) 1,26 - 1,34 (m, 3H) 1,37 (ancho, s, 3 H) 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,72 (d, J=7,03 Hz, 1 H) 1,75 - 1,88 (m, 4 H) 1,89 - 2,05 (m, 2 H) 2,27 (ancho, s, 1 H) 2,37 (dd, J=16,02, 7,03 Hz, 1 H) 2,46 (d, J=10,55 Hz, 1 H) 2,54 - 2,79 (m, 1 H) 2,87 - 3,08 (m, 2 H) 3,26 - 3,46 (m, 2 H) 3,46 - 3,58 (m, 2 H) 3,58 - 3,71 (m, 1 H) 3,73 - 3,89 (m, 1 H) 4,03 - 4,16 (m, 2 H) 4,31 (t, J=11,91 Hz, 2 H). HRMS calculado para C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 378,27512, hallado 378,27474.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla del mismo:



I

5 donde

R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquiloxi C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroaril C<sub>3-9</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, heteroaril C<sub>3-9</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, y cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, en la que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, alquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquinilo C<sub>2-6</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub>, alquiloxi C<sub>2-6</sub>, alquilamino C<sub>1-6</sub>, di-alquilamino C<sub>1-6</sub>, heterocicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3-7</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, aril C<sub>6-10</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, heteroaril C<sub>3-9</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, heteroaril C<sub>3-9</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub>, heterocicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3-7</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, y cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-3</sub> están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de fenilo, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2-5</sub>, heteroarilo C<sub>3-5</sub>, -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', halógeno, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR', y -C(=O)-NRR';

R<sup>3</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>1-6</sub> halogenado;

p es 1, 2, 3 ó 4; m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4;

X se selecciona independientemente de NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR, y CRR';

20 cada R y R' es independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-6</sub> o alquilo C<sub>1-6</sub> halogenado,

con la condición de que dicho compuesto no se seleccione de

4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-etil-piperidin-1-carboxilato de etilo;

25 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-propil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona;

4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;

4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;

30 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-etil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;

4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-propil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo; y

4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-propil-piperidin-1-carboxilato de etilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 2.

3. Un compuesto seleccionado de

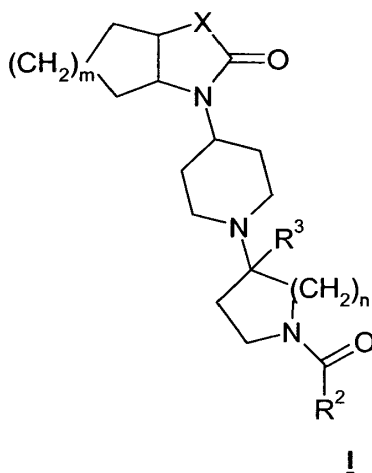
- 5 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo;
- 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- 10 (3aS,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona;
- 4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo;
- 4-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- 15 (3aR,7aR)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-2-ona;
- 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;
- 20 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de 2-fluoroetilo;
- 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de prop-2-inilo;
- 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de metilo;
- 25 3-[4-[(3aR,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;
- 4-[4-[(cis)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de etilo;
- 30 4-[4-[(cis)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- 4-[4-[(3aR,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo;
- (3aR,7aS)-1-[1-[1-(ciclopropanocarbonil)-4-metil-4-piperidil]-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-2-ona;
- 35 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de but-2-inilo;
- 4-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de prop-2-inilo;
- (3aS,7aS)-3-[1-(4-metil-1-propanoil-4-piperidil)-4-piperidil]-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-bencimidazol-2-ona;
- 40 Diastereómero 1 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo;
- Diastereómero 2 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de but-2-inilo;
- 45 Diastereómero 1 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;



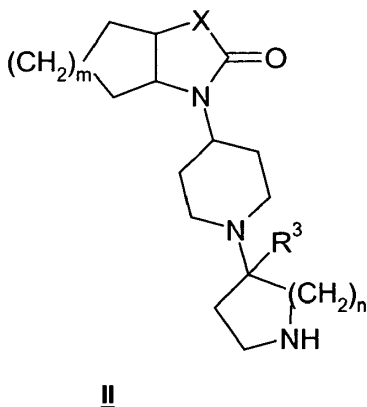
Diastereómero 2 de 3-[4-[(3aS,7aS)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-bencimidazol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;

3-[4-[(3aS,7aR)-2-oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-indol-1-il]-1-piperidil]-3-metil-pirrolidin-1-carboxilato de etilo;

- 5 enantiómeros de los mismos, diastereómeros de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos.
4. 4-[4-[(3aS,7aS)-2-Oxo-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-3H-benzoimidazol-1-il]-1-piperidil]-4-metil-piperidin-1-carboxilato de propan-2-ilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para el uso como un medicamento.
- 10 6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.
7. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 15 8. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende:



- 20 hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Q-C(=O)-R²,



donde

5  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y cicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , en la que  
 10 dicho cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquinilo  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y cicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$  están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de fenilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heteroarilo  $C_{3-5}$ , -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', halógeno, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR', y -C(=O)-NRR';

$R^3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$  halogenado;

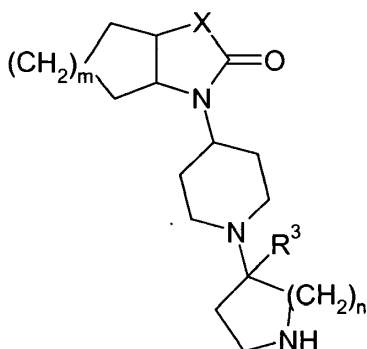
p es 1, 2, 3 ó 4; m y n son independientemente 1, 2, 3 ó 4;

X se selecciona independientemente de NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR, y CRR';

15 cada R y R' son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  halogenado, y

Q es un halógeno o OH.

11. Un compuesto de fórmula II, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómero, enantiómero, o mezcla del mismo:



II

20 donde

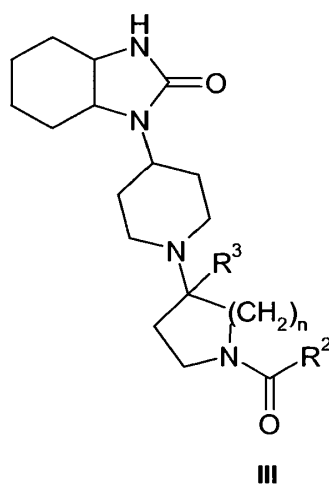
n es 1, 2, 3 ó 4; m es 1, 2, 3 ó 4

$R^3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$  halogenado;

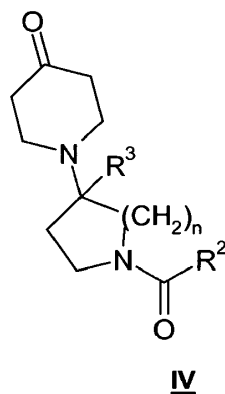
X se selecciona independientemente de NH, N-R, CH<sub>2</sub>, CHR, y CRR'; y

cada R y R' es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  halogenado.

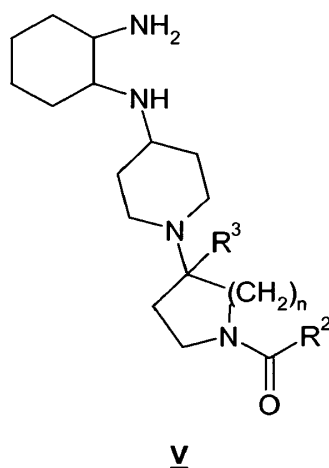
25 12. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula III, que comprende:



a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IV con ciclohexano-1,2-diamina para formar un compuesto de fórmula V,



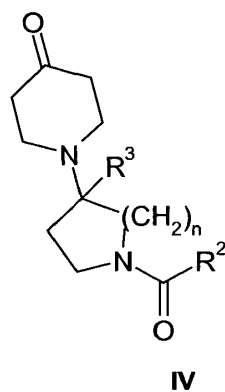
5 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula V con un compuesto de tipo fosgeno hasta el compuesto de fórmula III;



donde

10  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquiloxi  $C_{1-7}$ , alqueniloxi  $C_{2-6}$ , alquiloxi  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y cicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , en la que dicho cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , alquiloxi  $C_{1-7}$ , alqueniloxi  $C_{2-6}$ , alquiloxi  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -





donde

5  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y cicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , en la que dicho cicloalquilo  $C_{3-7}$ , alquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-6}$ , alquino  $C_{2-6}$ , alquilamino  $C_{1-6}$ , di-alquilamino  $C_{1-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , heterocicloalquilo  $C_{3-7}$ , aril  $C_{6-10}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , aril  $C_{6-10}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heteroaril  $C_{3-9}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$ , heterocicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , cicloalquiloxi  $C_{3-7}$ , cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-3}$ , y cicloalquil  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-3}$  están sustituidos

10 opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de fenilo, cicloalquilo  $C_{3-6}$ , heterocicloalquilo  $C_{2-5}$ , heteroarilo  $C_{3-5}$ , -CN, -SR, -OR, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-OR, R, -C(=O)-R, -CO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>R, -SO<sub>2</sub>NRR', halógeno, -NO<sub>2</sub>, -NRR', -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NRR', y -C(=O)-NRR';

$R^3$  se selecciona de alquilo  $C_{1-6}$  y alquilo  $C_{1-6}$  halogenado;

15 p es 1, 2, 3 ó 4; n es 1, 3 ó 4; y

cada R y R' es independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-6}$  o alquilo  $C_{1-6}$  halogenado.