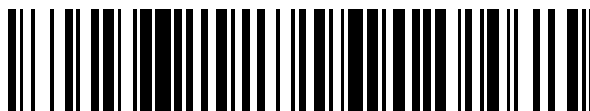


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 221**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/10** (2006.01)

**A61K 31/435** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

**A61P 25/20** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09793649 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2013 EP 2373652**

54 Título: **Piperidina espiro pirrolidinona y piperidinonas sustituidas usadas como moduladores de H<sub>3</sub>**

30 Prioridad:

**05.12.2008 US 120088 P**  
**31.07.2009 FR 0955431**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la  
traducción de la patente:  
**03.02.2014**

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)**  
**54, rue La Boétie**  
**75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**GAO, ZHONGLI;**  
**HALL, DANIEL y**  
**HARTUNG, RYAN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 441 221 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

Piperidina espiro pirrolidinona y piperidinonas sustituidas usadas como moduladores de H<sub>3</sub>

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

## Campo de la Invención

- 5 La presente invención se refiere a una serie de derivados de piperidina espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidos. Los compuestos de esta invención son moduladores de los receptores H<sub>3</sub> y por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o la prevención de una variedad de enfermedades moduladas por los receptores H<sub>3</sub>, incluyendo enfermedades asociadas con el sistema nervioso central. Además, la esta invención también se refiere a métodos para la preparación de piperidina espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas, y a intermedios para ello.

## Descripción de la técnica

- 15 La histamina es una molécula mensajera ubicua liberada por los mastocitos, células de tipo enterocromafina, y las neuronas. Las acciones fisiológicas de la histamina son mediadas por cuatro receptores farmacológicamente definidos (H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> y H<sub>4</sub>). Todos los receptores de histamina exhiben siete dominios transmembrana y son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR).

- 20 El receptor H<sub>1</sub> fue el primer miembro de la familia de receptores de histamina en definirse farmacológicamente, con el desarrollo de antihistaminas clásicas (antagonistas), tales como difenhidramina y fexofenadina. Si bien el antagonismo del receptor H<sub>1</sub> del sistema inmunitario se utiliza comúnmente para el tratamiento de reacciones alérgicas, el receptor H<sub>1</sub> también se expresa en diversos tejidos periféricos y en el sistema nervioso central (SNC). En el cerebro, el receptor H<sub>1</sub> está implicado en el control de la vigilia, el estado de ánimo, apetito y secreción hormonal.

- 25 El receptor H<sub>2</sub> también se expresa en el SNC, donde puede modular diversos procesos, incluyendo las funciones intelectuales. No obstante, los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> han sido desarrollados principalmente para aliviar úlceras gástricas, inhibiendo la secreción ácida gástrica mediada por histaminas a través de las células parietales. Los antagonistas clásicos de H<sub>2</sub> incluyen cimetidina, ranitidina y famotidina.

Debe observarse también que la función del receptor H<sub>4</sub> sigue estando mal definida, pero puede implicar la regulación inmunitaria y los procesos inflamatorios.

- 30 Por otra parte, los receptores H<sub>3</sub> también han sido farmacológicamente identificados en el SNC, corazón, pulmones y estómago. El receptor H<sub>3</sub> difiere significativamente de los otros receptores de histamina, exhibiendo baja homología de secuencia (H<sub>1</sub>: 22%, H<sub>2</sub>: 21%, H<sub>4</sub>: 35 %). El receptor H<sub>3</sub> es un autorreceptor presináptico en las neuronas histamínicas del cerebro y un heterorreceptor presináptico en las neuronas que no contienen histamina en ambos sistemas nerviosos central y periférico. Además de la histamina, el receptor H<sub>3</sub> también modula la liberación y/o síntesis de otros neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, dopamina, norepinefrina y serotonina. Cabe destacar que la modulación presináptica de liberación de histamina por el receptor H<sub>3</sub> permite la regulación significativa de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> en el cerebro. Modulando múltiples vías de señalización del neurotransmisor, el receptor H<sub>3</sub> puede contribuir a una diversidad de procesos fisiológicos. En realidad, extensos datos preclínicos indican que el receptor H<sub>3</sub> cumple un papel en las funciones intelectuales, el ciclo sueño-vigilia y la homeostasis de la energía.

- 40 Los moduladores de la función de H<sub>3</sub> pueden ser útiles en el tratamiento de la obesidad y de los trastornos del sistema nervioso central (esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, déficit de la atención/trastorno de hiperactividad, enfermedad de Parkinson, depresión, y epilepsia), trastornos del sueño (narcolepsia e insomnio), trastornos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio), trastornos respiratorios (asma), y trastornos gastrointestinales. Véanse en general, Hancock. Biochem. Pharmacol. 2006 Abr 14;71(8):1103-13 y Esbenschade et al. Mol Interv. 2006 Abr; 6(2):77-88, 59.

- 45 El documento WO2009/052063 describe derivados de N-fenil pirrolidinilmetilpirrolidina como moduladores de los receptores de H<sub>3</sub>. El documento WO2009/052065 describe compuestos de N-fenil-bipirrolidina carboxamida como moduladores de los receptores de H<sub>3</sub>; en el documento WO2009/039431 se describen aminas espirocíclicas condensadas con arilo como moduladores de los receptores de H<sub>3</sub>.

- 50 La patente de Estados Unidos N° 7.223.788 describe una serie de compuestos que incluyen bis-pirrolidinas sustituidas, que tienen antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de melanina (MCH). No obstante, no se indica que los compuestos descritos en ese documento sean activos en el sitio del receptor H<sub>3</sub>.

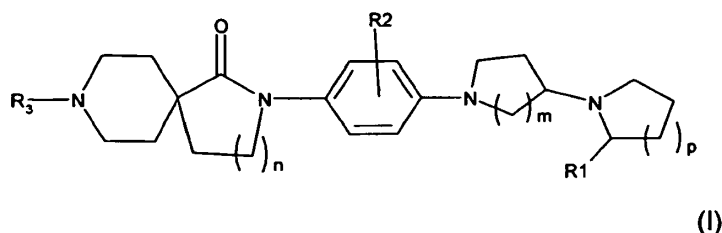
Por consiguiente, es un objeto de esta invención proveer una serie de piperidina espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas como ligandos selectivos del receptor H<sub>3</sub> para el tratamiento de trastornos del SNC regulados por el receptor H<sub>3</sub>.

También es un objeto de esta invención proveer procesos para la preparación de piperidina espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas descritas en esta memoria.

Otros objetivos y un alcance mayor de la aplicabilidad de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que aparece a continuación.

## 5 SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) son útiles como antagonistas y/o agonistas inversos del receptor H3. Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



donde

- 10 m es 1 ó 2;  
 n es 1 ó 2;  
 p es 1 ó 2;  
 R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>), CF<sub>3</sub>, alcoxi(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)-alquilo(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>); y  
 R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) o CF<sub>3</sub>;  
 15 R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), terc-butiloxycarbonilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tetrahidropiranilo sustituido o sin sustituir, tetrahidropiranilmetilo sustituido o sin sustituir, furanilmetilo sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)metil carbonilo, cicloalcano(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido o sin sustituir, benzoilo sustituido o sin sustituir, bencil carbonilo sustituido o sin sustituir, naftil carbonilo sustituido o sin sustituir, piridina carbonilo sustituido o sin sustituir, furano carbonilo sustituido o sin sustituir, tetrahidropirano carbonilo sustituido o sin sustituir, benceno sulfonilo sustituido o sin sustituir, donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno, trifluorometoxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o CF<sub>3</sub>, benciloxycarbonilo.

- 25 La presente invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I).

En otros aspectos de la presente invención se proporcionan también diversas composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) como también su uso terapéutico para mejorar diversas enfermedades mediadas total y/o parcialmente por los receptores H3.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

- 30 La terminología, tal y como se usa en la presente memoria, tiene los siguientes significados:
- Como se usa en esta memoria, la expresión "alquilo(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal o ramificada. Son grupos alquilo particulares metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *terc*-butilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)", "alcoxi(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)", o "hidroxialquilo(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>)" deben interpretarse en consecuencia.
- 35 Tal como se emplea en esta memoria, la expresión cicloalquilo incluye todos los radicales cíclicos conocidos. Los ejemplos representativos de "cicloalquilo" incluyen, sin ninguna limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Las expresiones derivadas, tales como cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo deben interpretarse en consecuencia.
- 40 Como se usa en esta memoria, la expresión "perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada "perfluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" debe interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en esta memoria, la expresión "arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)" se refiere a fenilo o naftilo sustituido o sin sustituir. Los ejemplos específicos de fenilo o naftilo sustituido incluyen o-, p-, m-tolilo, 1,2-, 1,3-, 1,4-xililo, 1-metilnaftilo, 2-metilnaftilo, etc. "Fenilo sustituido" o "naftilo sustituido" también incluyen cualquiera de los posibles sustituyentes, como se describe a continuación en la presente memoria o uno conocido en la técnica. La expresión derivada, "aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-sulfonilo", debe interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en esta memoria, la expresión "aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" se refiere a que el grupo arilo(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) como se ha definido en esta memoria está unido además a un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) como se ha definido en esta memoria. Los ejemplos representativos incluyen bencilo, feniletilo, 2-fenilpropilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo y similares. De forma similar, la expresión "aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo" debe interpretarse en consecuencia. Los ejemplos representativos incluyen benzoilo, naftilcarbonilo, y similares.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "heteroarilo" incluye todos los radicales aromáticos conocidos que contienen heteroátomos. Los radicales heteroarilo de 5 miembros representativos incluyen furanilo, tienilo o tiofenilo, pirrolilo, isopirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y similares. Los radicales heteroarilo de 6 miembros representativos incluyen radicales piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares. Los ejemplos representativos de radicales heteroarilo bicíclicos incluyen radicales benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolilo, bencimidazolilo, indazolilo, piridofuranilo, piridotienilo y similares. La expresión derivada "heteroarilcarbonilo" debe interpretarse en consecuencia, p.ej., piridincarbonilo, furanocarbonilo, y similares.

Como se usa en este documento, la expresión "heterociclo" incluye todos los radicales cíclicos conocidos que contienen heteroátomos reducidos. Los radicales heterociclo de 5 miembros representativos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolidinilo, 2-tiazolinilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidrooxazolilo y similares. Los radicales heterociclo de 6 miembros representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, y similares. Otros radicales heterociclo diversos incluyen, sin limitación, aziridinilo, azepanilo, diazepanilo, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo y triazocanilo, y similares. Las expresiones derivadas "heterociclocarbonilo" y "heterocicloalquilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" deben interpretarse en consecuencia.

"Halógeno" significa cloro, flúor, bromo y yodo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "paciente" significa un animal de sangre caliente, tal como por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas, y primates tales como los seres humanos.

Tal como se usa en esta memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de la presente invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Un ejemplo de este vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal y como se usa en la presente memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden usarse en preparados medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen las sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto según la invención con una disolución de ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfámico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido cinnámico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidas, como monohidrógeno-ortofosfato de sodio e hidrógeno-sulfato de potasio. Además, las sales formadas de esta manera pueden estar presentes como sales mono- o di-ácidas, y pueden existir en forma sustancialmente anhidra o pueden estar hidratadas. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

El término "estereoisómero" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que solamente difieren en la orientación de sus átomos en el espacio. Por lo general, incluye los isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido al menos a un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, ciertos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, que habitualmente se conocen como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se utiliza en la presente, 'R' y 'S' se emplean como término de uso común en la química orgánica para indicar una configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupos en la dirección de las agujas del reloj (de mayor al segundo menor) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinister) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupos en dirección contraria de las agujas del reloj (de mayor al segundo menor) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en reglas de secuencia en las que la prioridad se basa en primer lugar en el número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista y un análisis de las propiedades se incluye en Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewes N. Mander, editores, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

Además del sistema (R)-(S), también puede utilizarse en la presente memoria el antiguo sistema D-L para indicar la configuración absoluta, especialmente con referencia a los aminoácidos. En este sistema, una fórmula en proyección Fischer se orienta para que el carbono número 1 de la cadena principal esté arriba. El prefijo "D" se utiliza para representar la configuración absoluta del isómero en la que el grupo funcional (determinante) se encuentra en el lado derecho del carbono en el centro quiral, y "L", es el isómero en el que se encuentra en el lado izquierdo.

En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas que se dan a conocer en la presente memoria, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, hidroxilo, -CO<sub>2</sub>H, un éster, una amida, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tioalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -NH<sub>2</sub>, Cl, Br, I, F, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)<sub>2</sub>. Sin embargo, en estas realizaciones también puede utilizarse cualquier otro sustituyente adecuado conocido por el especialista en la técnica.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección mencionado.

El término "tratar" se refiere a:

(i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección para que no se produzca en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se ha diagnosticado que lo padezca;

(ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y

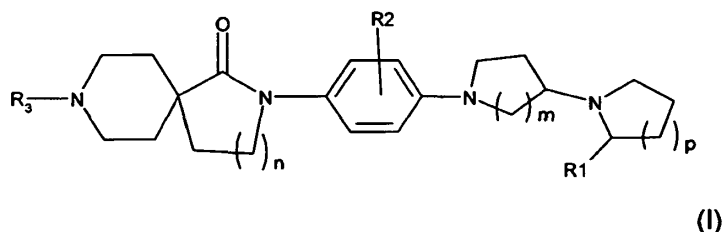
(iii) aliviar la enfermedad, trastorno o estado, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o estado.

Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I:

La presente invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I).

En otros aspectos de la presente invención se proporcionan también diversas composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) como también su uso terapéutico para mejorar diversas enfermedades mediadas total y/o parcialmente por los receptores H3.

Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I:



donde

m es 1 ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o CF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxicarbonilo, tal como terc-butiloxicarbonilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo sustituido o sin sustituir, tal como tetrahidropirano, heterocicloalquilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, tal como tetrahidropiranimetilo, anillo de 5 ó 6 miembros heteroarilalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, tal como furanilmetilo, bencilo sustituido o sin sustituir, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)metilcarbonilo, cicloalcano(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido o sin sustituir, bencilcarbonilo sustituido o sin sustituir, aril(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo sustituido o sin sustituir, tal como naftilcarbonilo, benzoilo, etc., anillo de 5 ó 6 miembros heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, tal como piridincarbonilo o furanocarbonilo, heterociclocarbonilo sustituido o sin sustituir, tal como tetrahidropiranocarbonilo, bencenosulfonilo sustituido o sin sustituir, donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno, trifluorometoxi, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o CF<sub>3</sub>.

La presente invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I). Como se observó anteriormente en esta memoria y como ejemplos específicos que se expondrán a continuación, todas las sales que puedan formarse, incluso las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención. Como se observó anteriormente y se observará a continuación en esta memoria, todas las formas enantioméricas y diastereoméricas concebibles de los compuestos de fórmula (I) son parte de la presente invención.

En una de las realizaciones, se proporcionan también los compuestos de fórmula (I) en los que

n, p y m son 1;

R<sub>1</sub> es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF<sub>3</sub>; y

R<sub>3</sub> es hidrógeno, metoximetilcarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidropirano, bencilo, furanilmetilo, ciclopentano-carbonilo, ciclohexanocarbonilo, trifluorometoxibenzoilo, fluorobenzoilo, bencilcarbonilo, naftilcarbonilo, bencenosulfonilo, fluorobenzeno sulfonilo o metoxibencenosulfonilo.

En otra realización de esta invención se proporciona también un compuesto de fórmula (I), donde n es 2 y m es 1; o n es 1 y m es 2; p es 1 ó 2;

R<sub>1</sub> es metilo o etilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF<sub>3</sub>; y

R<sub>3</sub> es hidrógeno, isopropilo, terc-butiloxicarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidropirano, bencilo, furanilmetilo, tetrahidropiranimetilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, tetrahidropiranocarbonilo, benzoilo, trifluorometoxibenzoilo, fluorobenzoilo, bencilcarbonilo, naftilcarbonilo, piridincarbonilo, furanocarbonilo o bencenosulfonilo.

En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos, incluidos en el alcance de la presente invención, sin limitación:

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;

éster terc-butílico de ácido 4-[[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoi]-4-propil-piperidin-1-carboxílico;

- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S,2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S,2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 5 éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S,2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 10 éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 15 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-bencenosulfonil-2-[4-[4-(2S,2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 20 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 35 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridin-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 40 9-(furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

- 9-(4-fluoro-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;  
 9-ciclohexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;  
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 5 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;  
 9-ciclohexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;  
 9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;  
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;  
 9-bencil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 10 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;  
 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 15 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-(4-fluoro-benzoil)-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-ciclohexanocarbonil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 20 8-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetrahidropiran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 8-ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-ciclohexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-(2-metoxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(naftalen-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 35 8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-(furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
 8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 40 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; y

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona.

Todos los compuestos anteriormente mencionados pueden también incluir las correspondientes sales siempre que sea posible, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En otro aspecto de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos, abarcados por el compuesto de fórmula (I) de la presente invención sin ninguna limitación:

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

20 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclohexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

9-bencil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

25 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

8-ciclopropilmetil-2-[2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopentilmetil-2-[2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

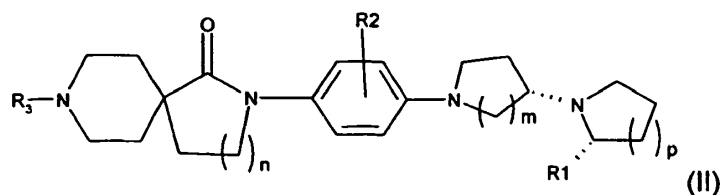
30 8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
y

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

35 Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos anteriormente mencionados, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede representarse mediante una forma estereoisomérica específica de fórmula (II):



Donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  y  $p$  son como se definieron anteriormente en el presente documento.

Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención se conocen o se pueden adquirir en el mercado. Los compuestos de esta invención y varios de los compuestos precursores también pueden prepararse mediante métodos utilizados para preparar compuestos similares, como se indica en la bibliografía, y como se describe a continuación en esta memoria. Por ejemplo, véase R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH editores, 1989.

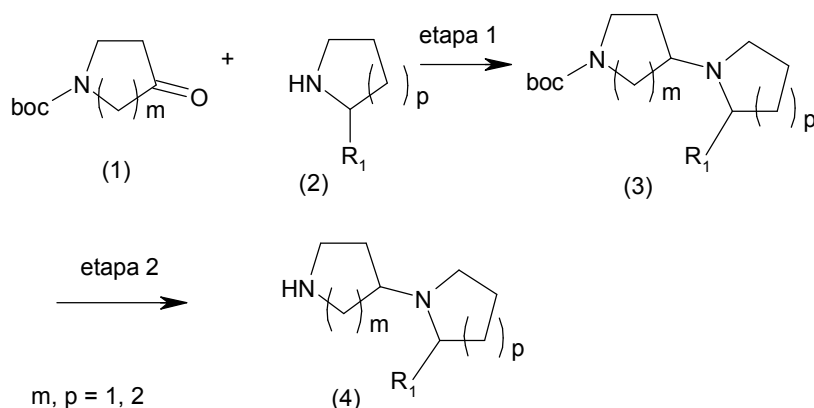
Se sabe también que en diversas reacciones orgánicas puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, como por ejemplo los grupos amino, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden usar de acuerdo con la práctica estándar y son conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, véase T. W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, Inc., 1991. Por ejemplo, los grupos protectores de amina adecuados incluyen, sin limitarse a ellos, sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden retirarse posteriormente por hidrólisis o hidrogenación según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo [ $-C(=O)CF_3$ ] que puede separarse por hidrólisis catalizada con una base, o una resina de fase sólida unida a un grupo bencilo, tal como una resina de Merrifield enlazada a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazador Ellman) o un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que puede separarse por hidrólisis catalizada con ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

Más específicamente, los compuestos descritos en esta memoria y los diversos precursores utilizados para ello pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos de los Esquemas 1 - 5, en los que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$  y  $n$  son como se definieron para la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario.

Por ejemplo, el Esquema 1 ilustra la preparación del intermedio [1,3']-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4), en la que R es como se define en la presente memoria. Primero, en la etapa 1, Esquema 1, se condensa pirrolidinona adecuadamente protegida (por ejemplo terc-butiloxicarbonilo (boc)) de fórmula (1) con una pirrolidina sustituida deseada de fórmula (2) mediante cualquiera de los procedimientos de aminación reductora conocidos para formar un intermedio de fórmula (3). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se llevan a cabo en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas y presiones sub-ambiente, ambiente o super-ambiente. Típicamente, dichas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y a presión atmosférica de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata luego usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica para aislar el intermedio de fórmula (3).

En la etapa 2, Esquema 1, el intermedio (3) se desprotege luego para formar la [1,3']-pirrolidinil-pirrolidina deseada de fórmula (4). Dichas reacciones de desprotección en general se llevan a cabo bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico a temperaturas sub-ambiente a ambiente, por ejemplo en el intervalo de temperatura de aproximadamente  $-10^\circ\text{C}$  hasta temperatura ambiente. No obstante, pueden también utilizarse otras temperaturas de reacción adecuadas, dependiendo de la naturaleza del intermedio de fórmula (3).

Esquema 1

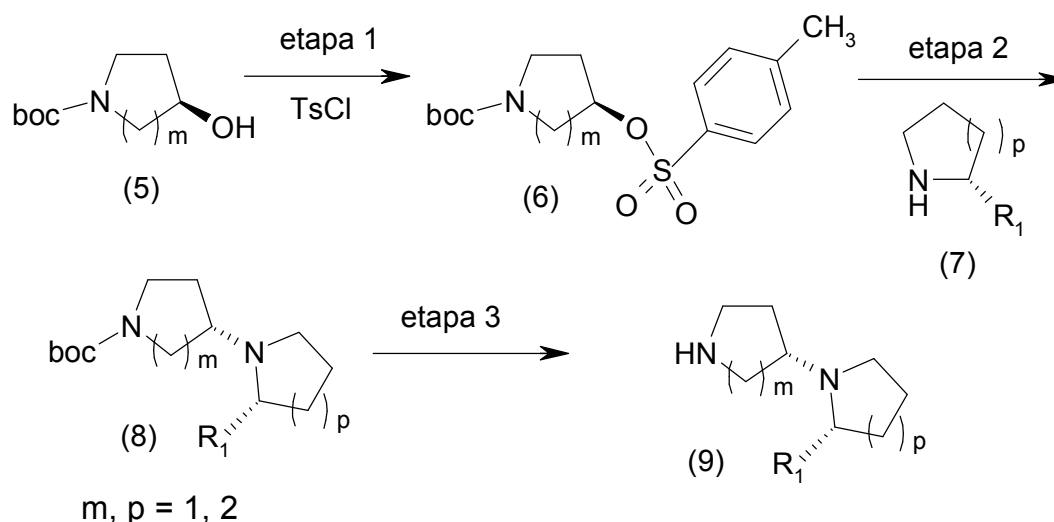


El Esquema 2 ilustra la preparación de isómeros enantioméricamente puros de la [1,3]pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (9), en la que R es como se define en la presente memoria. En la etapa 1, Esquema 2, se trata alcohol de pirrolidina o piperidina adecuadamente protegida (por ejemplo boc) de fórmula (5) con cloruro de p-toluenosulfonilo para formar el intermedio de fórmula (6). Esta reacción se puede llevar a cabo usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y DMAP en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un disolvente aprótico tal como diclorometano bajo condiciones de temperatura sub-ambiente o ambiente.

En la etapa 2, Esquema 2, el intermedio de fórmula (6) se condensa con una pirrolidina o piperidina deseada de fórmula (7). Nuevamente, dichas reacciones de condensación se pueden realizar usando cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica, con el fin de obtener el intermedio de fórmula (8). Típicamente, dichas reacciones de condensación se llevan a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en presencia de disolventes tales como acetonitrilo bajo condiciones de temperatura ambiente a super-ambiente.

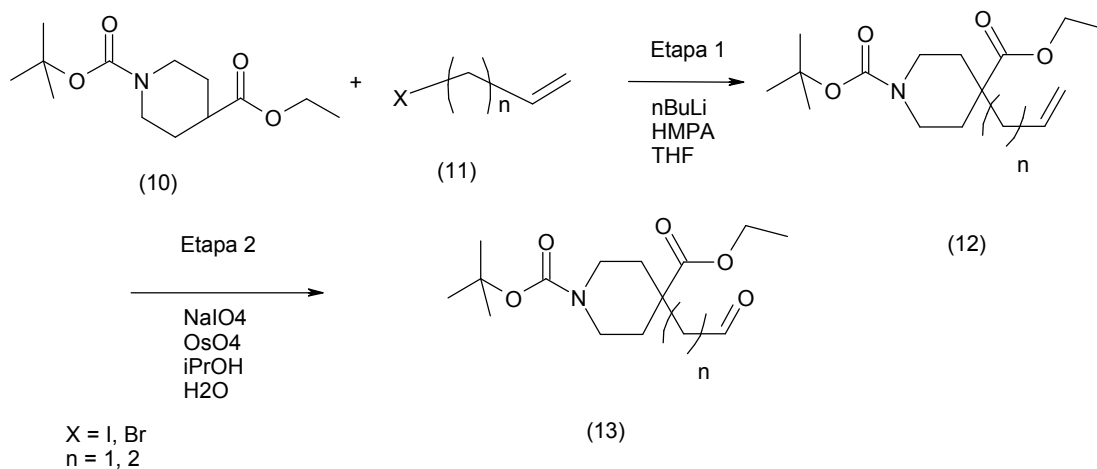
En la etapa 3, Esquema 2, el intermedio de fórmula (8) se hace luego reaccionar con un ácido, como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado, tal como dioxano, para formar el isómero estereoespecífico deseado del intermedio de fórmula (9). Se ha descubierto ahora que los intermedios de fórmula (9) pueden formarse fácilmente de acuerdo con el procedimiento de la presente invención con alta pureza enantiomérica, cuyos detalles específicos se proveen a continuación mediante diversos ejemplos. En general, la pureza enantiomérica se puede determinar por HPLC quiral.

Esquema 2



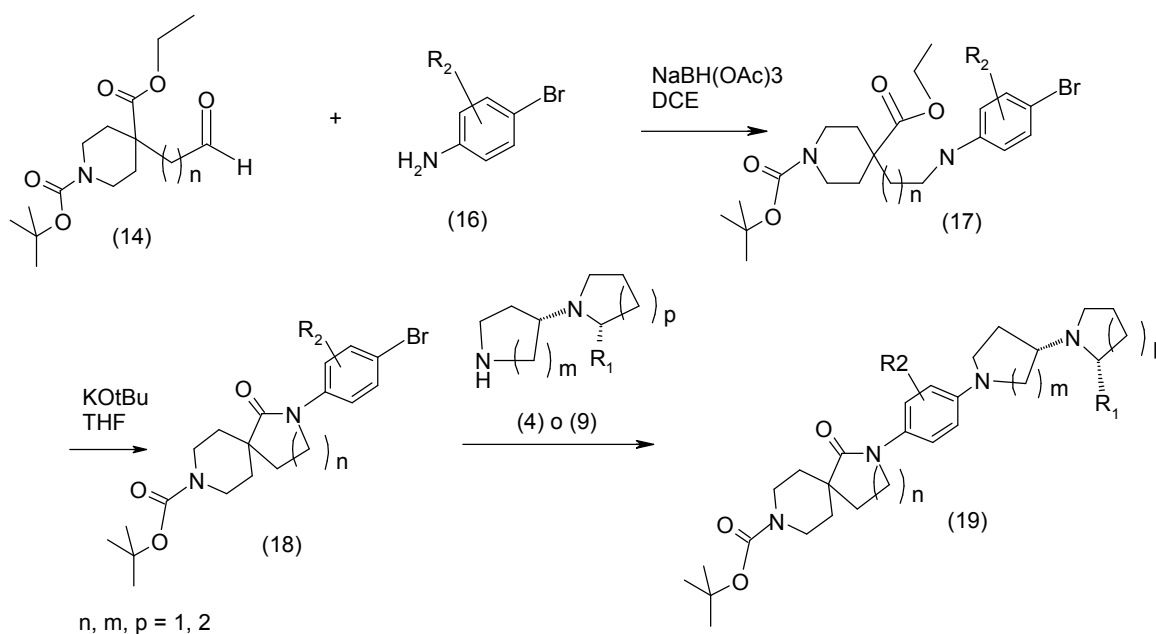
El Esquema 3 ilustra la preparación del intermedio de fórmula (13). En la etapa 1, Esquema 3, el éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico disponible comercialmente, de fórmula (10), se trata con una base adecuada, tal como nBuLi en presencia de HMPA en THF, seguido de haluros de alqueno, para formar el intermedio de fórmula (12). Esta reacción se puede llevar a cabo usando cualquiera de los procedimientos conocidos por el experto en la técnica, como los publicados en la bibliografía (Nagumo, S.; Matoba A.; et al, Tetrahedron, 2002, 58(49), 9871-9877; Stafford, J. A.; Heathcock, C. H. J. Org. Chem., 1990, 55(20), 5433-5434). En la etapa 2, Esquema 3, el alqueno (12) se escinde con OsO<sub>4</sub> y NaIO<sub>4</sub> en propanol y agua para formar el aldehído (13).

Esquema 3

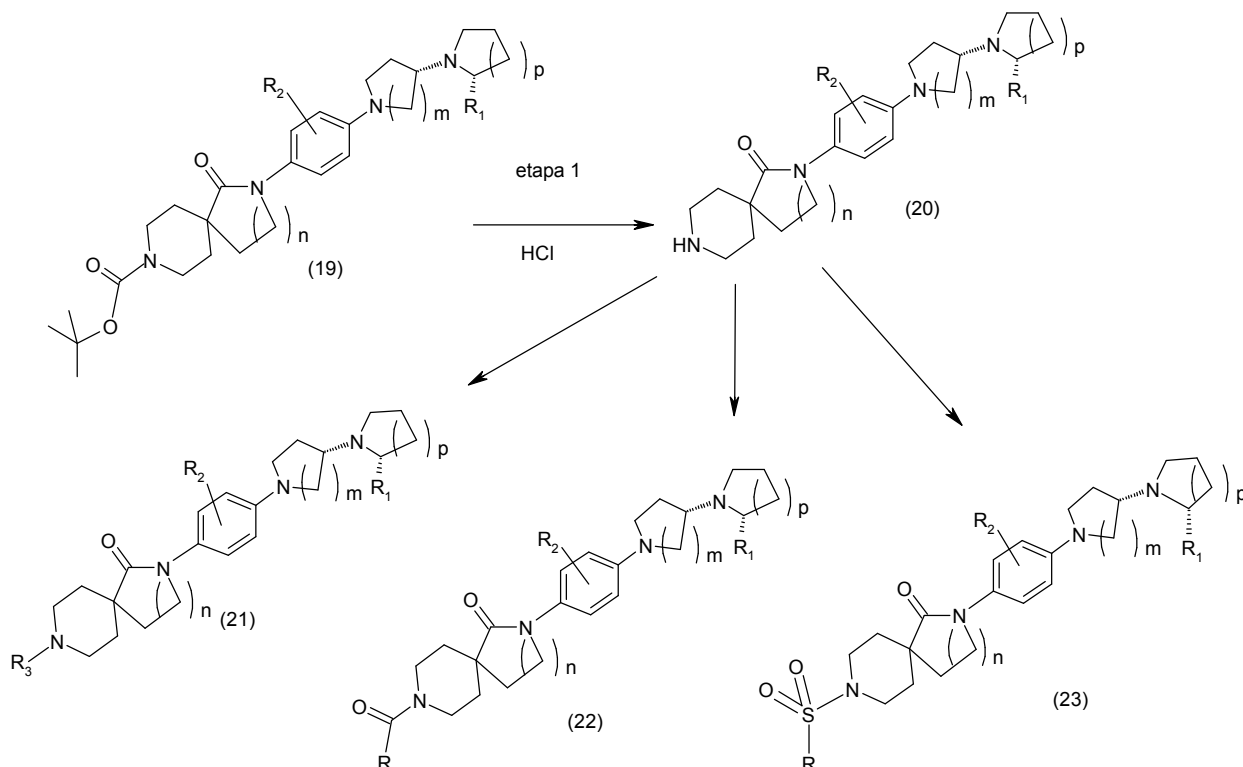


El Esquema 4 ilustra la preparación de los compuestos de esta invención. El aldehído de fórmula (13) se condensa con un bromuro deseado disponible comercialmente de fórmula (16) mediante cualquiera de los procedimientos de aminación reductora conocidos para formar un intermedio de fórmula (17). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se llevan a cabo en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas y presiones sub-ambiente, ambiente o super-ambiente. Típicamente, dichas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y a presión atmosférica de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata luego usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica para aislar el intermedio de fórmula (17). La ciclación se inicia luego por cantidad catalítica de base, como t-butoxido de potasio en disolventes apróticos, como THF, para formar los compuestos de fórmula (18). El intermedio de fórmula (18) se condensa después con el intermedio de amina (4) o (9) preparado según los Esquemas 1 y 2 para formar los compuestos de esta invención (19).

Esquema 4



El Esquema 5 ilustra la derivatización posterior a partir del compuesto de fórmula (19). La eliminación del grupo protector proporciona la amina (20). Esta amina se puede alquilar en condiciones de aminación reductora o acilar con ácido carboxílico o sulfónico o su cloruro de ácido o anhídrido de ácido para formar amidas o sulfonamidas.



Como se observó anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden convertir fácilmente en sales. Más particularmente los compuestos de la presente invención son de carácter básico y, como tales, los compuestos de esta invención son útiles en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales de adición de ácidos pueden ser una forma más conveniente de uso; y, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que se pueden usar para preparar las sales de adición de ácido incluyen preferiblemente aquellos que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones son atóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibitorios beneficiosos inherentes a la base libre no se invalidan por efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto básico, las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre aunque la sal particular, per se, se desee sólo como un producto intermedio, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo con fines de purificación e identificación o cuando se usa como intermedio en la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procedimientos de intercambio iónico.

En otro aspecto de esta realización, una enfermedad específica, un trastorno o un estado que se puede prevenir y/o tratar con el compuesto de esta invención, incluyen, sin ninguna limitación: trastornos del sueño (los ejemplos específicos incluyen, sin limitación, narcolepsia, déficit de atención, trastornos del sueño con alteración del ritmo circadiano, apnea obstructiva del sueño, movimiento periódico de las extremidades y síndrome de las piernas inquietas, somnolencia excesiva y mareos debidos a efectos secundarios de una medicación, etc.), trastornos neurológicos (los ejemplos específicos que se pueden enumerar incluyen, aunque sin limitación, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia y dolor neuropático), trastornos neuropsicológicos y cognitivos (algunos de los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, esquizofrenia, déficit de atención/trastorno de hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno afectivo estacional y deterioro cognitivo). Algunos de los trastornos incluyen también deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de estrés post-traumático, y trastorno de depresión mayor. Otros trastornos incluyen demencia de tipo Alzheimer (DAT), déficits cognitivos relacionados con enfermedades neurológicas tales como Alzheimer, Parkinson, Huntington, deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewis y otros déficits cognitivos asociados con las funciones intelectuales.

Tal como se describió anteriormente en esta memoria a modo de ejemplos específicos, los compuestos de fórmula (I) se unen a los receptores H3 y demuestran agonismo inverso versus actividad funcional de H3. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones aliviadas por los ligandos del receptor H3. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor H3 que modulan la función del receptor H3 antagonizando la actividad del receptor. Además,

los compuestos de la presente invención pueden tener agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activadores del receptor. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden también ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor H3, o pueden ser agonistas que activan el receptor. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden actuar de manera diferencial como antagonistas, agonistas inversos y/o agonistas parciales dependiendo del resultado funcional, y el contexto de tejido y/o tono de histamina. Por consiguiente, las actividades diferenciales de estos compuestos pueden permitir su utilidad para aliviar los múltiples estados de enfermedad ya mencionados específicamente en esta memoria.

Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto para tratar una enfermedad en un paciente, seleccionándose dicha enfermedad entre el grupo que consiste en trastornos del sueño, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, trastorno cognitivo, déficit de atención/trastorno de hiperactividad y depresión, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Un especialista en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y estados de enfermedad indicados expresamente en esta memoria no pretenden ser limitantes, sino que ilustran la eficacia de los compuestos de la presente invención. Por tanto, se ha de entender que los compuestos de esta invención pueden utilizarse para tratar cualquier enfermedad provocada por los efectos de los receptores H3. Es decir, como se observó anteriormente, los compuestos de la presente invención son moduladores de los receptores H3 y pueden administrarse de manera eficaz para mejorar cualquier patología mediada en su totalidad o en parte por los receptores H3.

Todas las diversas realizaciones de los compuestos de esta invención tal como se describen en la presente invención se pueden usar para tratar diversos estados de enfermedades como se describe en la presente memoria. Como se ha indicado en la presente memoria, los compuestos usados en esta invención son capaces de inhibir los efectos del receptor H3 y, con ello, aliviar los efectos y/o trastornos debidos a la actividad de los receptores H3.

En otra realización de esta invención, los compuestos de esta invención se pueden administrar mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. De forma específica, los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica.

Finalmente, en otra realización más de esta invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sus sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I como se describe en esta memoria.

Como se describió en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas de esta invención presentan actividad inhibidora de H3 y, por tanto, son útiles para tratar cualquier enfermedad, trastorno o afección debido a los efectos de H3 en un paciente. De nuevo, como se describió anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, como se describen en esta memoria, pueden utilizarse para preparar las composiciones farmacéuticas, según se describe en esta memoria.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosoles dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Puede contemplarse un polímero erosionable que contiene el principio activo. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p.ej. ingredientes convencionales para formar comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p.ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el principio activo está disperso de modo uniforme en toda la composición, de forma que la composición puede subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen desde 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatizadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 o 100 mg, del ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el

duodeno, o sea liberado con retraso. Puede utilizarse una diversidad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos polímeros con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como gelatino, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En general, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica. Las administraciones preferidas de la composición farmacéutica de esta invención son por vía oral e intranasal. Cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas por vía oral o intranasal puede utilizarse para administrar la composición de esta invención.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en esta memoria, un nivel de dosificación adecuado es desde aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg diarios, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y en especial desde aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes que se proporcionan con propósitos ilustrativos.

#### Ejemplos (Generales)

Tal como se usan en los ejemplos y preparados que aparecen a continuación, las terminologías que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "pg" se refiere a picogramos, "lb" se refiere a libras, "oz" se refiere a onzas, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "µmol" se refiere a micromoles, "nmol" se refiere a nanomoles, "L" se refiere a litros, "mL" o "ml" se refiere a mililitros, "µL" se refiere a microlitros, "gal" se refiere a galones, "°C" se refiere a grados Celsius, "Rf" se refiere a factor de retención, "pf" o "p.f." se refiere a punto de fusión, "desc" se refiere a descomposición, "pe" o "p.e." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/mL, "DMSO" se refiere a sulfóxido de dimetilo, "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida, "CDI" se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" o "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" se refiere a diclorometano, "DCE" se refiere a 1,2-dicloroetano, "HCl" se refiere a ácido clorhídrico, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "PBS" se refiere a disolución tamponada con fosfato, "IBMX" se refiere a 3-isobutil-1-metilxantina, "PEG" se refiere a polietilen glicol, "MeOH" se refiere a metanol, "MeNH<sub>2</sub>" se refiere a metil amina, "N<sub>2</sub>" se refiere a gas nitrógeno, "iPrOH" se refiere a alcohol isopropílico, "Et<sub>2</sub>O" se refiere a éter etílico, "LAH" se refiere a hidruro de aluminio y litio, "heptano" se refiere a n-heptano, "HMBA-AM" resina se refiere a resina aminometilica de ácido 4-hidroximetilbenzoico, "PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>" se refiere a complejo de DCM y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenopaldio (II), "HBTU" se refiere a hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "DIEA" se refiere a diisopropiletilamina, "CsF" se refiere a fluoruro de cesio, "MeI" se refiere a yoduro de metilo, "AcN," "MeCN" o "CH<sub>3</sub>CN" se refiere a acetonitrilo, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "NMP" se refiere a 1-metil-2-pirrolidinona, "H<sub>2</sub>O" se refiere a agua, "BOC" se refiere a t-butiloxycarbonilo, "salmuera" se refiere a disolución de cloruro de sodio acuosa saturada, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "µM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento, "HRMS" se refiere a espectro de masa de alta resolución, "L.O.D." se refiere a pérdida en el secado, "µCi" se refiere a microcurios, "i.p." se refiere a intraperitoneal, "i.v." se refiere a intravenosa, anhid = anhidro; ac = acuoso; min = minutos; h = horas; d = días; sat. = saturado; s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; a = ancho; LC = cromatografía líquida; MS = espectrografía de masas; ESI/MS = ionización de electronebulización/espectrografía de masas; TR = tiempo de retención; M = ión molecular, "~" = aproximadamente.

Las reacciones se realizan, en general, en una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío en un evaporador rotatorio. Los análisis de TLC se realizan en placas de gel de sílice 60 F254 de EM Science, con observación mediante irradiación de UV. La cromatografía de resolución rápida se realiza utilizando cartuchos de gel de sílice precargados de Alltech. Los espectros de <sup>1</sup>H se llevan a cabo a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian Mercury 300 con una sonda ASW de 5 mm y usualmente se registran a temperatura ambiente en un disolvente deuterizado, como D<sub>2</sub>O, DMSO-D<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub> a menos que se indique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Los experimentos de Cromatografía Líquida de Alta Presión - Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (TR) e iones másicos asociadas se realizan usando uno de los siguientes métodos.

Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass. En general, el método utilizado fue ionización por electronebulización positiva, masa de exploración  $m/z$  de 100 a 1000. La cromatografía líquida se realizó en un Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; Los detectores auxiliares utilizados fueron: detector UV Hewlett Packard 1100 Series, longitud de onda = 220 nm y la temperatura del detector Sedere SEDEX 75 Evaporative Light Scattering (ELS) = 46°C, presión de nitrógeno = 4 bar.

LCT: Grad (AcN+0,05% TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min). Columna: YMC Jsphere 33x2 4  $\mu$ M, 1 ml/min

MUX: Columna: YMC Jsphere 33x2, 1 ml/min

Grad (AcN+0,05% TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05% TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

LCT2: YMC Jsphere 33x2 4  $\mu$ M, (AcN+0,05%TFA):(H<sub>2</sub>O+0,05%TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4.4 min)

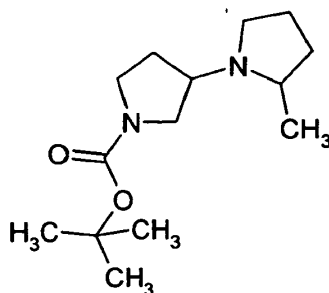
QU: YMC Jsphere 33x2 1 ml/min, (AcN+0,08% ácido fórmico):(H<sub>2</sub>O+0,1% ácido fórmico) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min)

Los siguientes ejemplos describen los procedimientos utilizados para la preparación de diversos materiales de partida empleados en la preparación de los compuestos de esta invención.

#### INTERMEDIOS

##### Intermedio (i)

Éster terc-butílico de ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

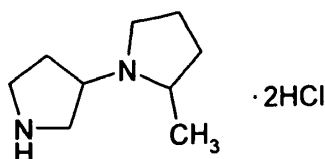


A una disolución de N-BOC-3-pirrolidinona (4,22 g, 22,9 mmol) y 2-metilpirrolina (1,95 g, 22,9 mmol) (la sal de HCl se preparó por adición de 22,9 mL de HCl 1 M en éter a la disolución en DCM de 2-metilpirrolina, luego se evaporó) en DCE (60 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio lentamente en N<sub>2</sub> a T.A. La disolución amarilla lechosa se agitó a T.A. durante una noche. LC/MS -  $m/z$  255 y 199 (base y M-tBu).

La reacción se inactivó con disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (5 mLx2), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con DCM y MeOH al 7,5% en DCM para obtener 5,50 g (rendimiento: 94%) del compuesto del título en forma de un líquido. MS: 255 (M+H<sup>+</sup>); TLC: 0,5 (10% MeOH en DCM).

##### Intermedio (ii)

Hidrocloruro de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



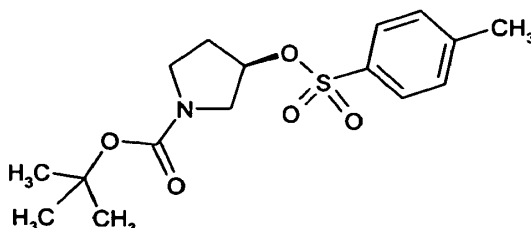
Se trató éster terc-butílico de ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (5,50 g, 21,62 mmol) con 20 mL de HCl 4 M en dioxano a 0°C. La disolución se agitó en nitrógeno a T.A. durante una noche. La TLC (MeOH al 10% en DCM) no detectó el material de partida. Se pasó N<sub>2</sub> por la disolución, agitando. La descarga se pasó por una disolución de KOH para absorber el HCl durante 30 min. Los disolventes se eliminaron por evaporación hasta sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un material gomoso e higroscópico, 5,3 g (~100 %). Este material se usó

sin purificación adicional en las etapas subsiguientes, como se ilustra a continuación. LCMS: TR = 0,35 minutos, MS: 155 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz): 4,30 (m), 3,85 (m), 3,76 (s), 3,5 (m), 3,46 (m), 3,32 (m), 2,66 (m), 2,28 (m), 2,10 (m), 1,46 (s. ancho).

5 Intermedio (iii)

Éster terc-butilico de ácido (R)-3-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxílico



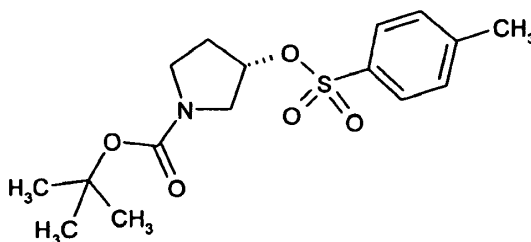
10 A un matraz de fondo redondo de 2 L equipado con una varilla agitadora mecánica y un embudo de adición de 250 ml se le añadieron cloruro de p-tosilo (58 g, 305 mmol, 1,5 eq) y 600 ml de DCM anhidro. La disolución se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (65 ml) y DMAP (2,65 g). Se añadió lentamente una disolución de (R)-3-(-)-N-Boc-hidroxi pirrolidina (38 g, 203 mmol, 1,0 eq) en 200 ml de DCM. Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante una noche. La TLC demostró que la reacción se había completado. El producto tuvo un valor  $R_f$  de 0,3 (TLC revelada en DCM). La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió trisamina soportada por polímero (32 g) y se agitó durante 30 min. Se filtró la perla de trisamina y se enjuagó con 300~400 mL de DCM. La disolución orgánica se lavó con 200 mL de disolución de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1 M), seguida de disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (200 mL) y salmuera (200 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Después de concentrar, el producto bruto se purificó con un cartucho de gel de sílice de 750 g (DCM hasta MeOH al 5% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un aceite beis (52 g, 75%).

MS: 363 (M+Na<sup>+</sup>); TLC (DCM)  $R_f$  = 0,3.

20  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$  (ppm): 7,80 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,35 (d, 7,8 Hz, 2H), 5,04 (s. ancho, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s. ancho, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Intermedio (iv)

Éster terc-butilico de ácido (S)-3-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxílico

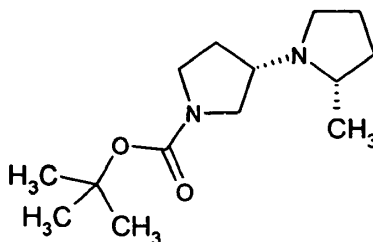


25 Se cargó un matraz de fondo redondo con 80 mL de DCM anhidro. El disolvente se evacuó y se purgó con nitrógeno. A este disolvente se le añadió (3S)-1-BOC-3-pirrolidinol (obtenido de Astatech), (16,32 g, 33,8 mmol), DMAP (0,4 g). La disolución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta disolución se le añadió una disolución de cloruro de p-tolueno-sulfonilo (9,67 g, 50,87 mmol, 1,5 equiv.) en 20 mL de DCM. Se eliminó el baño de agua con hielo y la disolución se agitó en nitrógeno durante una noche. La TLC (MeOH al 5% en DCM para material de partida, visualización I2; DCM para el producto, UV) mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó por adición de amina soportada por polímero (4,5 g), se agitó 30 min, se añadieron 50 mL de DCM y se filtró. La almohadilla de filtración se lavó con DCM. Se lavó la capa orgánica con  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (1 M, 2 x 50mL), seguida de  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL, salmuera (50 mL), se secó ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), se filtró y se concentró hasta un líquido. Esto se purificó en una columna de gel de sílice de 110 g en Analogix, usando MeOH al 0-2% en DCM para obtener el producto puro, 8,82 g (77% de rendimiento). TLC (DCM)  $R_f$  = 0,3. LC: TR = 3,55 min, 100% puro en base al ión total, MS: 363 (M+Na); 342, 327, 286 (base).

35  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 7,81 (d, 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, 8,7 Hz, 2H), 5,04 (s. ancho, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

## Intermedio (v)

Éster terc-butílico de ácido (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



- 5 El tosilato (52g, 0,15mol, 1,0eq), (2S)-2-metil pirrolidina (25,2g, 0,3 mol, 2,0eq), CH<sub>3</sub>CN anhidro (500ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo seco (50g, 36 mmol, 2,4eq) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 2L equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo. La suspensión resultante se agitó a 75°C durante 20 h. Se fijó el bloque de calentamiento a 88 °C.

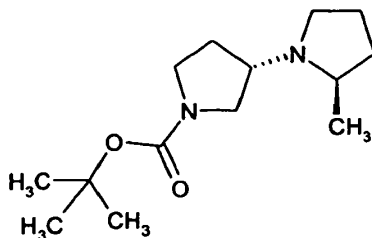
- 10 La LC/MS demostró una cantidad insignificante de material de partida a m/z 363. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se dividió entre 200 mL de agua y 400 mL de DCM. La capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con 150 mL de disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, 150 mL de salmuera y se secaron sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. El producto bruto se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 5-10% en DCM. El producto todavía tenía una leve absorción de UV a 254 nm y 280 nm. Se obtuvo un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 24,5 g (64%).

LCMS: TR = 1,27 minutos, MS: 255 (M+H).

- 15 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2 Hz, 3H).

## Intermedio (vi)

Éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

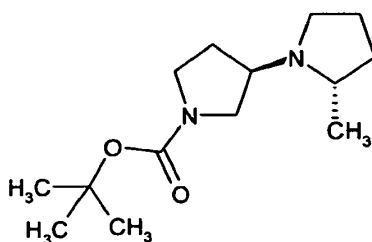


- 20 Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxílico con R-(-)-2-metilpiperidina (obtenida de Advanced Asymmetric). LCMS: TR = 1,05 minutos, MS: 255 (M+H).

- 25 <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (s, ancho, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0 Hz, 3H).

## Intermedio (vii)

Éster terc-butílico de ácido (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



- 30 Se disolvieron éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxílico (6,82 g, 19,97 mmol, 1 equiv.) y S-(+)-2-metil-piperidina (obtenidos de Advanced Asymmetric), (3,40 g, 40 mmol, 2 equiv.) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (65 mL). A esta disolución incolora se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo (polvo, malla 325, 98+%, 6,10 g, 44,2 mmol,

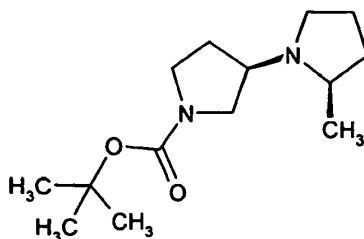
2,2 equiv.) a ta. La suspensión se calentó con agitación en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite mantenido a 80°C durante 24 h. La TLC (MeOH al 3% en DCM para material de partida, MeOH al 7,5% en DCM para producto) demostró que el material de partida se había consumido casi por completo. La LC/MS demostró una cantidad muy pequeña de material de partida a m/z 363.

- 5 La suspensión se concentró hasta sequedad. El residuo se absorbió en agua (25 ml) y DCM (80 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (70 g) en Analogix, se eluyó con MeOH en DCM (0 a 7,5%) para obtener 4,08 g (80,3%) del compuesto del título en forma de un material gomoso. LCMS: TR = 1,14 minutos, MS: 255 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (s. ancho, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0 Hz, 3H).

Intermedio (viii)

Éster terc-butílico de ácido (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

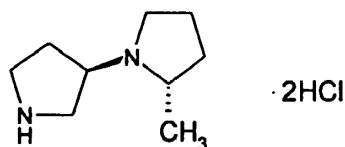


- 15 Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico y R-(-)-2-metilpiperidina (obtenida de Advanced Asymmetrics). LCMS: TR = 1,09 minutos, MS: 255 (M+H).

- 20  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2 Hz, 3H).

Intermedio (ix)

Dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



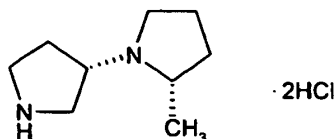
- 25 Se trató éster terc-butílico de ácido 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (7,91 g, 31,14 mmol) con 28,8 mL de HCl en dioxano a 0°C. La disolución se agitó en nitrógeno a T.A. durante una noche. Tanto la TLC (MeOH al 10% en DCM) como LC/MS no detectaron el material de partida. La reacción se consideró completa.

- 30 Se pasó  $\text{N}_2$  por la disolución, agitando. El producto de salida se hizo pasar a través de una disolución de KOH para absorber HCl durante 1 h. El disolvente se eliminó por evaporación hasta sequedad para conseguir el compuesto del título como una goma muy espesa, higroscópica (sal 2HCl, hidratada - composición exacta desconocida), 8,07 g (~100 %). MS: 155 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H).

Intermedio (x)

- 35 Dihidrocloruro de (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



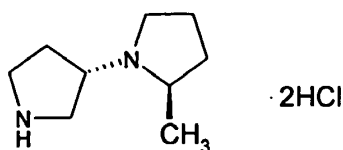
Se disolvió éster terc-butílico de ácido (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (24,5 g) en 30 ml de 1,4-dioxano seco. Se añadió disolución de HCl (85 ml, 4 M en dioxano) a 0°C, y se dejó agitar a temperatura ambiente. Apareció una goma de color pardo después de aproximadamente 20 minutos. Después de 4 h, se completó la reacción. Se pasó N<sub>2</sub> por el matraz agitando durante 1 hora. La descarga se pasó por una disolución de KOH para absorber el HCl. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 29 g de una goma beis higroscópica.

LCMS: TR = 0,37 minutos, MS: 155 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR: (D<sub>2</sub>O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H)

Intermedio (xi)

10 Dihidrocloruro de (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



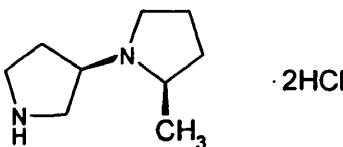
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo por hidrólisis ácida de éster terc-butílico de ácido 2(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

15 MS: 155 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR: (D<sub>2</sub>O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H).

Intermedio (xii)

Hidrocloruro de (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



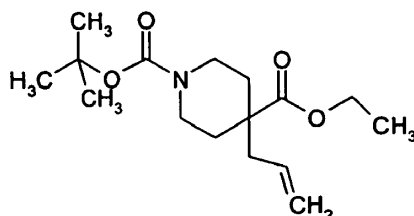
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo, por hidrólisis ácida de éster terc-butílico de ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

MS: 155 (M+H).

25 <sup>1</sup>H NMR: (D<sub>2</sub>O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H)

Compuesto intermedio (xiii)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-alil-piperidin-1,4-dicarboxílico



En un matraz con fondo redondo de 250 ml se pesaron 6,1 g (60 mmol) de diisopropilamina y se disolvieron en THF. Esta disolución se enfrió hasta -78°C. A esto se le añadieron 24 mL de butil-litio 2,5 M (60 mmol) en hexano y se agitó durante 15 min, se calentó hasta 0°C durante 20 min, y se volvió a enfriar a -78°C. A esto se le añadió éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (12,87 g, 50 mmol) en THF (10 mL). No hubo prácticamente cambio de color. Esto se agitó a -78°C durante 45 min. Luego se añadió con cánula una mezcla de 5 g de HMPA y 10,92 g de yoduro de alilo. La disolución era todavía clara, muy ligeramente amarilla. Esta mezcla se agitó a -78°C durante 20 min, y después se retiró el baño de hielo seco y se continuó con la agitación para permitir

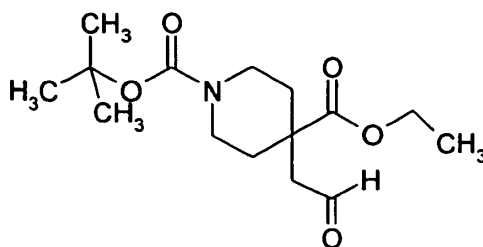
que la mezcla de reacción se calentase a T.A. durante 40 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (~50 g),  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado ac. (50 mL) y éter (50 mL). Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con éter (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 15 g (100% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un líquido amarillo,

5 LC: TR = 3,45 min, MS: 198, 242 (M-tBu).

NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 5,68 (m, 1 H) ; 5,07 (, s. ancho, 1H), 5,04 (d, 10,2 Hz, 1H), 4,17 (q, 7,2, 2H), 3,88 (d ancho, 9 Hz, 2H), 2,9 (t ancho, 12,9 Hz, 2H), 2,27 (d, 7,8 Hz, 2H), 2,1 (d ancho, 13,2 Hz), 1,45 (s, 9H), 1,26 (t, 7,2 Hz, 3H).

Intermedio (xiv)

10 Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico



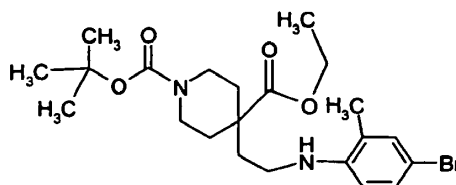
Se disolvió éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-alil-piperidin-1,4-dicarboxílico (2,97 g, 10 mmol) en iPrOH (50,0 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10,0 mL). A esto se le añadió una solución acuosa de  $\text{NaIO}_4$  (4,68 g, 21,8 mmol) en agua (40,0 mL), seguido por la adición de  $\text{OsO}_4$  (8,4 mg, cristales, en una porción) a T.A. La disolución se agitó a T.A. Después de 30 min, se formó una turbidez lechosa. La agitación se continuó durante una noche. La TLC y LC/MS no detectaron el PM, pero todavía tenía un aspecto muy lechoso. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (20 ml) y EtOAc (30 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron hasta sequedad para obtener un líquido. Se sometió el líquido a destilación reducida para eliminar el isopropanol. El líquido restante se purificó en una columna de gel de sílice de 50 g, mediante elución con MeOH en DCM (0-5%). Nota: el producto no se activa con UV. Se empleó visualización con anisaldehído. Las fracciones de producto se recogieron y se concentraron para proporcionar 1,03 g (34% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un líquido.

LC/MS: TR = 2,84 minutos, MS: 300.

25 NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,73 (t, 1,8 Hz, 1H), 4,22 (q, 7,2 Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,27 (t, 7,2 Hz, 3H).

Intermedio (xv)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-piperidin-1,4-dicarboxílico



30 Se disolvió 2-metil-4-bromo-anilina (0,637 g, 3,427 mmol) en DCE (15 mL); a esta disolución se transfirió una disolución de éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-(2-oxo-etil)-piperidin-1,4-dicarboxílico (1,03 g, 3,425 mmol) en DCE (35 mL).

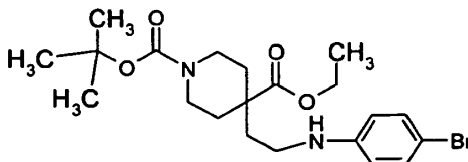
El matraz se sumergió en un baño de agua a TA. A esta disolución clara se le añadió ácido acético (0,647 g, 10,8 mmol, 3,1 equiv.), seguido por la adición de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  en polvo (2,18 g, 10,3 mmol, 3 equiv.) bajo  $\text{N}_2$  a T.A. La suspensión lechosa amarillenta se agitó a T.A. durante la noche. La LC/MS demostró m/z 469/471 a t = 4,930 min junto con una pequeña cantidad de material de partida de anilina a 2,103 (186/188). La TLC (5% de MeOH en DCM) no mostró aldehído como material de partida, sino anilina. La reacción se diluyó con DCM (20 mL), se enfrió en un baño de agua con hielo, y se inactivó con 10 mL de  $\text{NH}_4\text{OH}$  1 N. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml x 3). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g mediante elución con 0-2% de MeOH en DCM para proporcionar 0,65 g (41%) del compuesto del título en forma de un aceite.

LC/MS: TR = 3,96 min, MS: 469/471 ( $M+H^+$ )

NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,21-7,13 (m, 2H), 6,42 (d, 8,4 Hz, 1H), 4,15 (q, 7,2 Hz, 2H), 3,88 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,16 (d. ancho, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,43 (m, 2H), 1,42 (t, 7,2 Hz, 3H).

Intermedio (xvi)

- 5 Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-etil]-piperidin-1,4-dicarboxílico

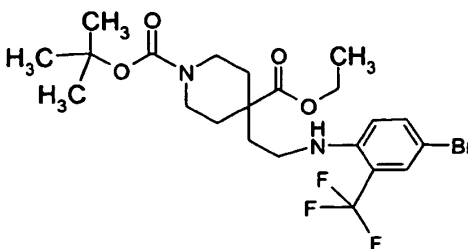


Este intermedio se sintetizó sustancialmente de la misma manera que se describió anteriormente a partir de 1,75 g del aldehído deseado para proporcionar 1,45 g (54% de rendimiento) del producto del título en forma de un líquido incoloro.

- 10 LC/MS: TR = 3,81 min; MS: 455/457

Intermedio (xvii)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-etil]-piperidin-1,4-dicarboxílico

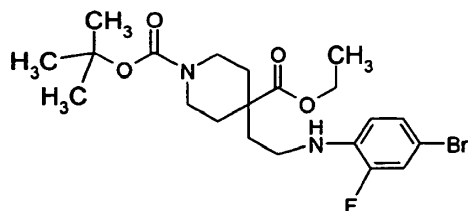


- 15 Este intermedio se sintetizó sustancialmente de la misma manera que se describió anteriormente a partir de 1,75 g del aldehído deseado para proporcionar 2,03 g (66% de rendimiento) del producto del título en forma de un líquido amarillo.

LC/MS: TR = 4,18 min; MS: 523/525.

Intermedio (xviii)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-etil]-piperidin-1,4-dicarboxílico

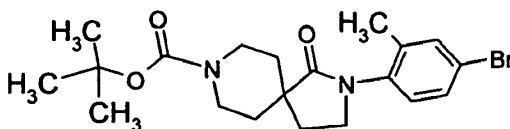


- 20 Este intermedio se sintetizó sustancialmente de la misma manera que se describió anteriormente a partir de 1,75 g del aldehído deseado para proporcionar 1,97 g (71% de rendimiento) del producto del título en forma de un líquido ámbar.

LC/MS: TR = 3,95 min; MS: 473/475.

- 25 Intermedio (xix)

Éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



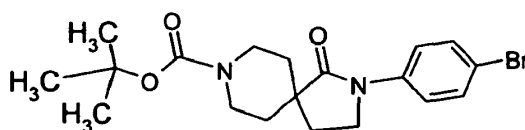
A una solución clara de éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-etil]-piperidin-1,4-dicarboxílico (3,42 mmol) en THF (40 mL) se le añadió 1 mL de una solución de t-butoxido potásico (1 M en THF) (1 mmol, 0,3 equiv.) a T.A. (baño de agua a T.A.). La disolución clara se tornó algo turbia. Después de 30 min, la TLC (MeOH al 5% en DCM) demostró que la reacción se había completado (de punto a punto), la LC/MS detectó el pico de producto de 423/425 (t 3,267 min). La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, se diluyó con 100 mL de DCM y se inactivó con 20 mL de agua. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera y se concentraron en un evaporador rotatorio para proporcionar 0,90 g (63% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

LC: TR = 4,00 min, MS: 423/425;

- 10 NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,42 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,00 (d, 8,4 Hz, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,64 (t, 6,9 Hz, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Intermedio (xx)

Éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

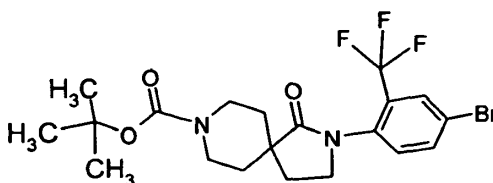


- 15 Este intermedio se sintetiza de la misma manera que se describió anteriormente a partir de 1,44 g de la anilina deseada para proporcionar 0,955 g (74 % de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido beis.

LC/MS: 4,13 min. / 409,09

Intermedio (xxi)

Éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

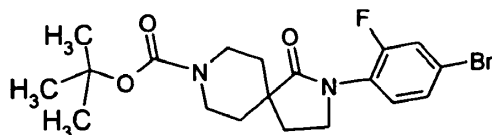


- 20 Este intermedio se sintetiza de la misma manera que se describió anteriormente a partir de 2,04 g de la anilina deseada para proporcionar 1,79 g (97 % de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido amarillo.

LC/MS: RT = 4,13 min. / MS: 477

Intermedio (xxii)

- 25 Éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico

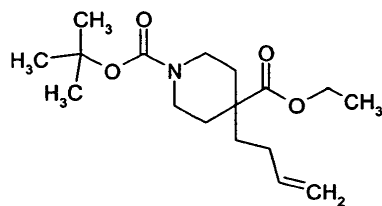


Este intermedio se sintetiza de la misma manera que se describió anteriormente a partir de 1,98 g de la anilina deseada para proporcionar 1,75 g (98 % de producto) del producto del título en forma de un sólido marrón.

LC/MS: TR = 3,98 minutos. MS: 427

Intermedio (xxiii)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-but-3-enil-piperidin-1,4-dicarboxílico



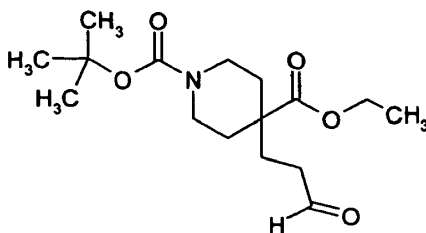
Se enfrió una mezcla de THF (160 mL) y diisopropil amina (9,92 mL, 70,8 mmol, 1,2 eq) a  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió lentamente una solución 2,5 M de n-BuLi en heptanos (28,3 mL, 70,8 mmol, 1,2 eq). La solución se agitó durante 15 min, se calentó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 20 min y se enfrió de nuevo a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota N-Boc-piperidin-4-carboxilato de etilo (11 mL, 59 mmol, 1 eq.) en 10 mL de THF y se agitó durante 40 min antes de calentar a T.A. La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, se transfirió a un embudo de decantación, se inactivó con 500 mL de agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (13,9 g, 76%).

LC/MS: TR = 4,15 minutos. MS: 312

NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,75 (ddt, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,89-3,86 (m, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,11 (d, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,32 (m, 2H), 1,27 (t, 3H)

Intermedio (xxiv)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-piperidin-1,4-dicarboxílico



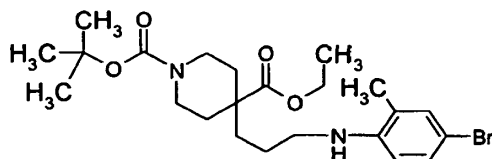
Se disolvió éster 1-terc-butílico y 4-etílico del ácido 4-but-3-enil-piperidin-1,4-dicarboxílico (13,5 g, 43,48 mmol, 1 eq) en i-PrOH (217 mL) y se añadió una disolución de  $\text{NaIO}_4$  (20,23 g, 94,6 mmol, 2,18 eq) en 217 mL de agua seguido de  $\text{OsO}_4$  (37 mg, 0,144 mmol, 0,003 eq). La mezcla de reacción se agitó enérgicamente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó después con 1500 mL de agua, se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificaron mediante cromatografía en columna con gel de sílice (columna de 300 g, EtOAc en heptanos al 30%; 50 mL/min). Esto proporcionó 8,5 g (63%) del compuesto del título en forma de un aceite beis.

LC: TR = 3,62 min, MS: 314;

NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,75 (s, 1H), 4,17 (q, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,43 (dt, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,85 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,36 (dd, 2H), 1,27 (t, 3H).

Intermedio (xxv)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-piperidin-1,4-dicarboxílico



Se disolvió 2-metil-4-bromo-anilina (1,68 g, 9,05 mmol, 1 eq) en 1,2-dicloroetano (95 mL). Se añadió una disolución de éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-piperidin-1,4-dicarboxílico (2,8 g, 9,05 mmol, 1 eq) en 95 mL de 1,2-dicloroetano a la disolución previa, seguido de anhídrido acético glacial (1,74 g, 28,05 mmol, 3,1 eq) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (5,76 g, 27,15 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h, se inactivó con 200 mL de agua, se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se purificaron mediante cromatografía en columna con gel de sílice (columna de 200 g,

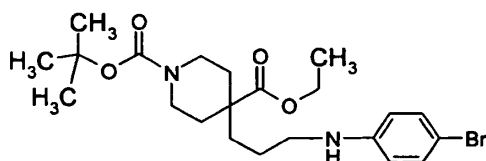
25% de EtOAc en heptanos; 50 ml/min). Esto proporcionó 3,78 g (86%) del compuesto del título en forma de una goma beis.

LC: TR = 4,82 min, MS: 383;

5 NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,16 (dd, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,87 (d, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,09-3,09 (m, 2H), 2,89 (t, 2H), 2,13 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 1,27-1,17 (m, 2H), 0,88 (t, 3H)

Intermedio (xxvi)

10 Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[3-(4-bromo-fenilamino)-propil]-piperidin-1,4-dicarboxílico

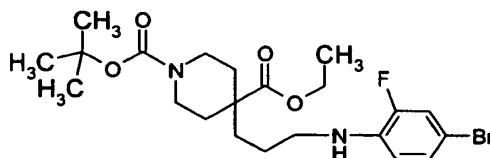


Este intermedio se sintetizó sustancialmente de la misma manera que se mencionó anteriormente. LC: TR = 4,65 min, MS: 469 (M+H);

15 NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,23 (d, 2H), 6,44 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 3,87 (d, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,63-1,48 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, 3H), 0,88 (t, 3H)

Intermedio (xxvii)

Éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-propil]-piperidin-1,4-dicarboxílico

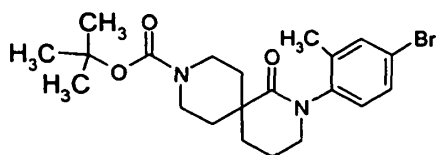


20 Este intermedio se sintetizó sustancialmente de la misma manera que se mencionó anteriormente. LC: TR = 4,82 min, MS: 487 (M+H);

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,16-7,03 (m, 2H), 6,65 (t, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,08 (q, 2H), 2,88 (t, 2H), 2,10 (d, 2H), 1,66-1,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,34 (m, 1H), 1,26 (d, 3H), 0,88 (t, 3H).

Intermedio (xxviii)

Éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



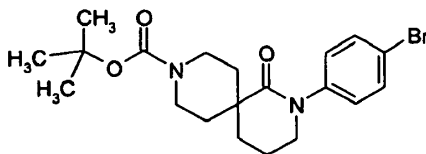
25 Se disolvió éster 1-terc-butílico-éster 4-etílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-piperidin-1,4-dicarboxílico (3,78 g, 7,81 mmol, 1 eq) en THF (80 mL). Se añadió una solución 1 M de NaOt-Bu en THF (7,8 mL, 7,8 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a T.A. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h, se inactivó con 250 mL de agua, se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano (2 x 150 mL).  
30 Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificaron mediante cromatografía en columna con gel de sílice (columna de 200 g, 50% de EtOAc en heptanos; 50 ml/min). Esto proporcionó 2,49 g (73%) del compuesto del título en forma de una goma beis.

LC: TR = 4,08 min, MS: 437 (M+H);

35 NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,40 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 3H), 2,21-2,04 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,97-1,88 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H).

Intermedio (xxix)

Éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico

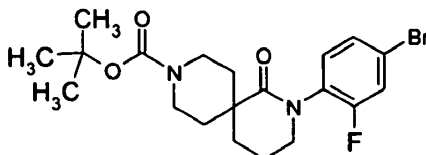


5 Este intermedio se sintetizó sustancialmente de la misma manera que se mencionó anteriormente. LC: TR = 3,97 min, MS: 423 (M+H);

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,49 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H).

Compuesto intermedio (xxx)

Éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico

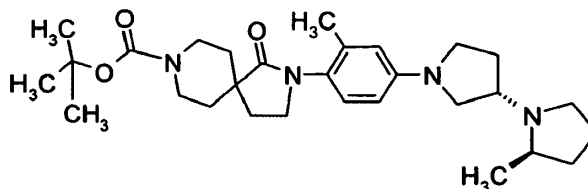


10 Este intermedio se sintetizó sustancialmente de la misma manera que se mencionó anteriormente. LC: TR = 4,05 min, MS: 441 (M+H);

NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,33-7,28 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,36-3,27 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,31-1,24 (m, 2H)

15 Ejemplo 1

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



20 La sal HCl de (2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo se disolvió en 2 mL de MeOH con la ayuda de sonicación. A la disolución se le añadieron 50 mL de DCM. La disolución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta disolución se le añadió KOH en polvo (0,5 g, 9,5 mmol, 2,6 equiv. a la sal de amina) agitando en N<sub>2</sub>. Se siguió agitando durante 1 h. Se añadieron 0,5 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo, agitando para formar una buena suspensión. La suspensión se filtró con una almohadilla de Cellite, se enjuagó con DCM hasta que no se lixivió amina mediante TLC (20% de MeOH en DCM, visualización con anisaldehído, mancha blanca justo encima del origen). La disolución se concentró hasta sequedad; el residuo se secó adicionalmente a alto vacío, agitando durante 1 h, se redisolvió en tolueno anhidro y así estuvo listo para usar.

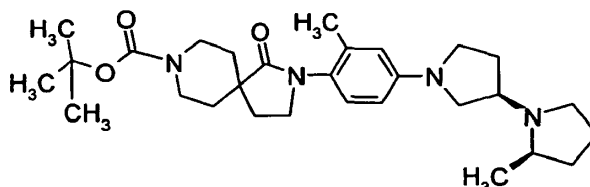
30 Se cargó un vial de 20 mL que contenía una barra de agitación con Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,01 equiv., 0,002036 mmol, 2 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-bifenilo (0,05 equiv., 0,01018 mmol, 5 mg), y t-butoxido sódico (2,5 equiv., 0,509 mmol, 50 mg). El vial se desgaseó y se volvió a llenar con tres ciclos de N<sub>2</sub>. Se introdujo una solución de éster terc-butílico de ácido 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (86 mg, 0,2 mmol; preparada a partir de 0,82 g disueltos en 9,5 mL de tolueno, se usó 1 mL para cada reacción), y la disolución roja se agitó durante 1 min a T.A., y después se introdujo la amina en tolueno (1,11 equiv., 1 mL de cada uno, que corresponden a 60 mg, 0,22 mmol de bipirrolidina). Se vació el matraz y se volvió a llenar con N<sub>2</sub>. La reacción se calentó en un baño de aceite ajustado a 90°C durante 2,5 h, y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El tolueno se evaporó a presión reducida. El residuo se redisolvió en DCM (10 mL) y NaHCO<sub>3</sub> ac. (2 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (5 mL) y salmuera (5 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice de 10 g con DCM y un 5% de NH<sub>3</sub> 7 N/MeOH en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un semisólido.

LC: TR = 2,63 min; MS: 497.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2,30-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

## 5 Ejemplo 2

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



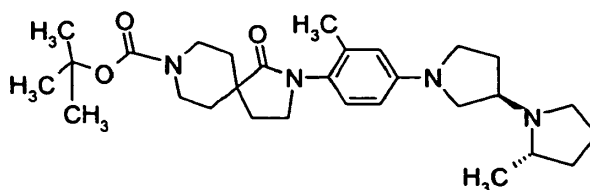
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de un semisólido.

LC, TR = 2,66 min; MS: 497.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, 2,2 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,245 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2,17-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

## 15 Ejemplo 3

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



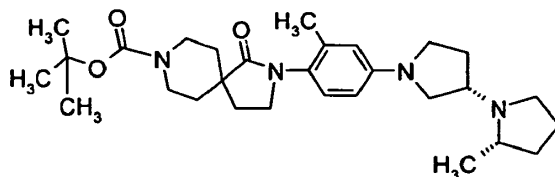
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de un semisólido.

LC, TR = 2,56 min; MS: 497.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,02 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2,30-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

## 25 Ejemplo 4

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



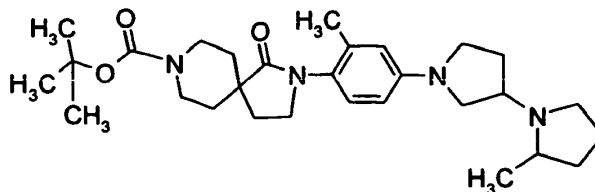
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de un semisólido.

LC, TR = 2,61 min; MS: 497.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,59 (t, 6,6 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,37 (dt, 2,2 Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,245 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,77 (m, 1H), 2,54 (q, 6,0 Hz, 1H), 2,17-1,90 (m, 9H), 1,76 (m, 3H), 1,62-1,39 (m, 12H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 5

- 5 Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;



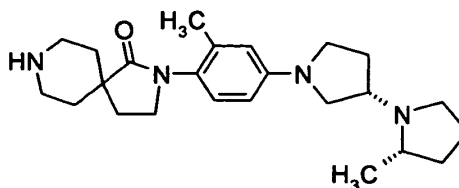
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1 para obtener el compuesto del título en forma de un semisólido.

- 10 LC, TR = 2,62 min; MS: 497.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): Se observaron dos grupos de espectros.

## Ejemplo 6

2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

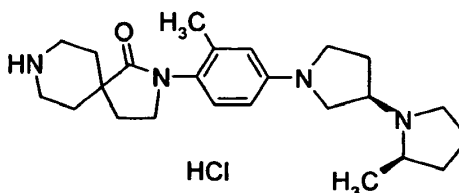


- 15 Se trató éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico (150 mg) con 1 mL (exceso) de HCl 4 M en dioxano a 0°C. La agitación continuó a T.A. durante 1 h. El disolvente se evaporó y el sólido se secó adicionalmente a alto vacío a T.A. durante 2 h para obtener el compuesto del título en forma de un sólido marrón.

LC, TR = 1,41 min; MS: 397.

- 20 Ejemplo 7

Hidrocloreto de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

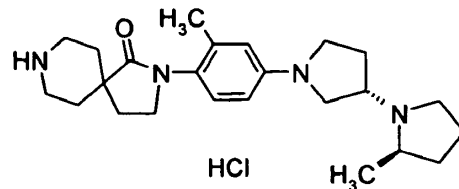


El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC, TR = 1,38 min; MS: 397.

- 25 Ejemplo 8

Hidrocloreto de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona

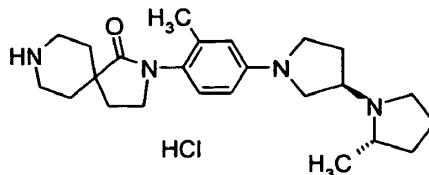


El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1

LC, TR = 1,4 min; MS: 397.

#### Ejemplo 9

Hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



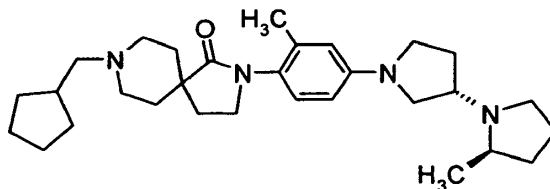
5

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC, TR = 1,35 min; MS: 397.

#### Ejemplo 10

8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona;



10

A 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (40 mg, 0,1 mmol) se le añadió una disolución de ciclopentano-carboxaldehído (CAS 872-53-7, PM 98,14) (30 mg, 0,3 mmol) en 5 mL, seguido por triacetoxiborohidruro sódico en polvo en atmósfera de N<sub>2</sub> a T.A. La suspensión lechosa amarillenta se agitó a T.A. durante la noche. La reacción se inactivó con DCM (5 mL), NaHCO<sub>3</sub> ac. (2 mL) y NaOH (1 N, 1 mL). Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 mL). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato sódico (5 mL) y salmuera (5 mL), se secaron (carbonato potásico anhidro), se filtraron, y la disolución se cargó directamente en una columna de gel de sílice de 10 g de Waters, se eluyó con DCM, seguido de un 5% de NH<sub>3</sub> 7 N/ MeOH en DCM. La recolección de las fracciones se evaporó para obtener un sólido.

15

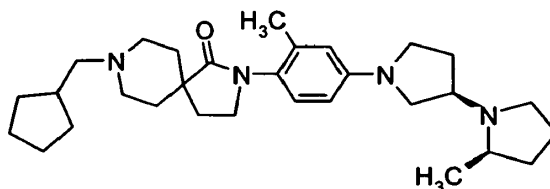
LC, TR = 1,65 min; MS: 479.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,44-3,19 (m, 3H), 2,53 (q, 8,1 Hz, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

20

#### Ejemplo 11

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

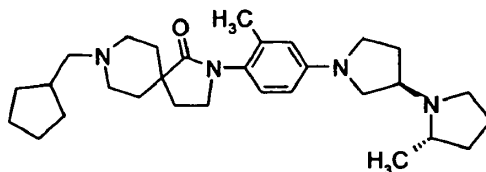
LC, TR = 1,68 min; MS: 479.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 2,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,45-3,10 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (m, s. ancho, 1H), 2,78 (sexteto, 6,9 Hz, 1H), 2,50 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,13 (d, 6,3 Hz, 3H).

30

## Ejemplo 12

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



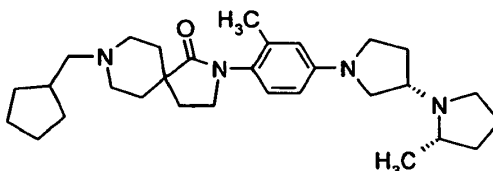
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

5 LC, TR = 1,7 min; MS: 479.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,45-3,17 (m, 5H), 3,44-3,19 (m, 3H), 2,53 (q, 8,1 Hz, 1H), 2,25 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 13

10 8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



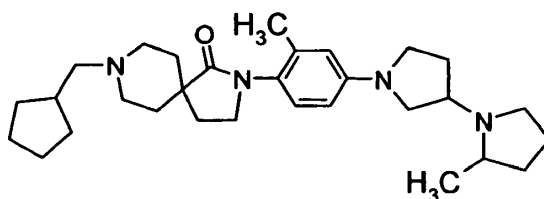
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC, TR = 1,67 min; MS: 479.

15  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 2,55 (t, 7,2 Hz, 2H), 3,50 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,45-3,10 (m, 4H), 3,01 (m, 1H), 2,89 (m, s. ancho, 1H), 2,78 (sexteto, 6,9 Hz, 1H), 2,50 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,27 (m, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,74 (m, 4H), 1,62-1,41 (m, 12H), 1,20 (m, 2H), 1,13 (d, 6,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 14

8-Ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



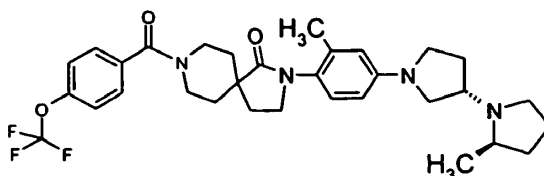
20 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC, TR = 1,63 min; MS: 479.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): Se observaron dos grupos de espectros. La asignación de los espectros es ambigua.

## Ejemplo 15

25 2-[2-Metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



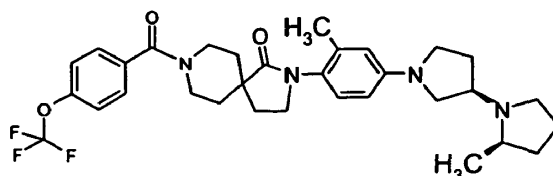
A una disolución de cloruro de ácido en DCM se le añadió 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona (~ 20 mg, 0,06 mmol) seguido por carbonato potásico (40 mg, exceso). La suspensión incolora se dejó con agitación en atmósfera de nitrógeno durante la noche a T.A. La reacción se inactivó con DCM (5 mL) y disolución de bicarbonato sódico ac. (2 mL). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (5 mL). La disolución de DCM combinada se secó sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se cargó directamente en una columna de gel de sílice de 10 g, y se eluyó con DCM y una disolución de NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH al 5% en DCM para proporcionar el producto, como en la tabla.

LC, TR = 2,52 min; MS: 585.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,45-3,21 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,19-1,91 (m, 8H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,15 (d, 6,3 Hz, 3H).

#### Ejemplo 16

2-[2-Metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



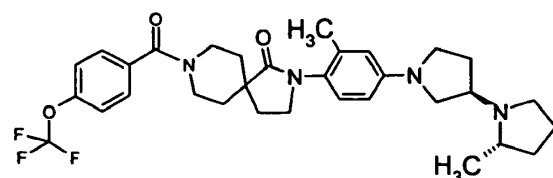
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 15.

LC, TR = 2,62 min; MS: 585.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24-1,92 (m, 9H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

#### Ejemplo 17

2-[2-Metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



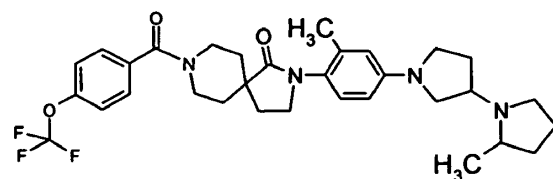
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 15.

LC, TR = 2,62 min; MS: 585.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,45-3,21 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,19-1,91 (m, 8H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,15 (d, 6,3 Hz, 3H).

#### Ejemplo 18

2-[2-Metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



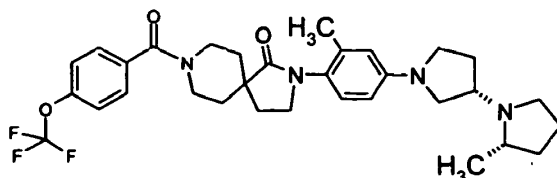
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 15.

LC, TR = 2,62 min; MS: 585.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm): Se observaron dos grupos de espectros. La asignación de los espectros es ambigua.

## Ejemplo 19

5 2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



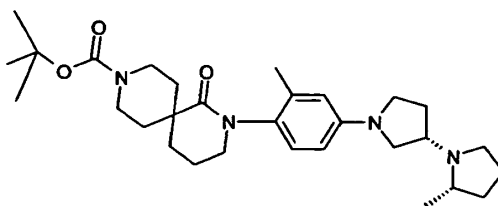
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 15.

LC: TR = 2,55 min, MS: 585 (M+H).

10  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,49 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,25 (d, 8,4 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,51 (t, 7,2 Hz, 1H), 3,42-3,20 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,54 (q, 8,4 Hz, 1H), 2,24-1,92 (m, 9H), 1,87-1,39 (m, 10H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H).

## Ejemplo 20

Éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



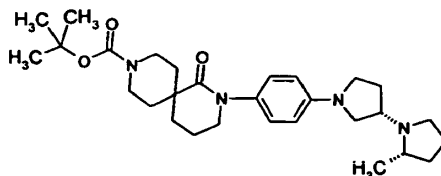
15 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,88 min, MS: 511 (M+H).

20  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6,92 (d, 1H), 6,39-6,37 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,59-3,40 (m, 2H), 3,36-3,20 (m, 7H), 3,01-2,9 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,52 (q, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,51 (m, 13H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (d, 3H).

## Ejemplo 21

Éster terc-butílico de ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5,5]undecano-9-carboxílico



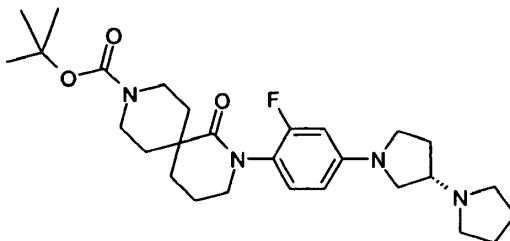
25 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,68 min, MS: 497 (M+H).

30  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,01 (d, 2H), 6,52 (d, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,50 (t, 1H), 3,38-3,19 (m, 7H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,79-2,75 (m, 1H), 2,53 (q, 1H), 2,19-2,10 (m, 4H), 2,03-1,71 (m, 7H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,13 (d, 3H)

## Ejemplo 22

éster terc-butílico de ácido 4-[[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoi]-4-propil-piperidin-1-carboxílico;



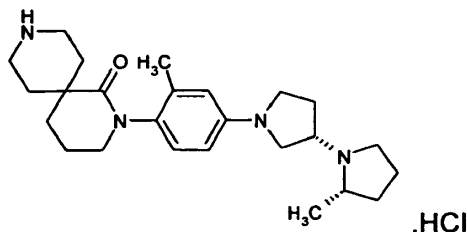
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,9 min, MS: 515 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6,98 (t, 1H), 6,30-6,23 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,47 (t, 1H), 3,36-3,19 (m, 7H), 3,00(dt, 1H), 2,77 (q, 1H), 2,51 (q, 1H), 2,17-2,09 (m, 4H), 2,03-1,75 (m, 7H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,12 (d, 3H).

## 10 Ejemplo 23

Hidrocloruro de 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



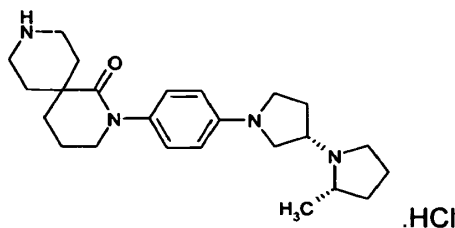
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 1,72 min, MS: 411 (M+H).

- 15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,01 (d, 1H), 6,63-6,60 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,81-3,21 (m, 17H), 3,31 (s, 3H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,16-2,01 (m, 5H), 1,86-1,77 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

## Ejemplo 24

Hidrocloruro de 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



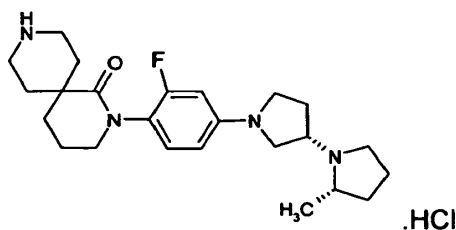
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 1,59 min, MS: 397 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,09 (d, 2H), 6,74 (d, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,81-3,19 (m, 17H), 2,60-2,47 (m, 1H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,15-1,97 (m, 5H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

## Ejemplo 25

Hidrocloruro de 3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



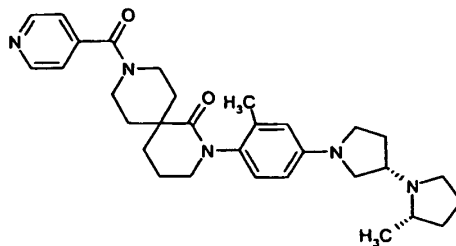
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

5 LC: TR = 1,74 min, MS: 415 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,13 (t, 1H), 6,53-6,49 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,76-3,21 (m, 17H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,12-1,97 (m, 5H), 1,84-1,77 (m, 3H), 1,50 (d, 3H).

## Ejemplo 26

3-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridin-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



10

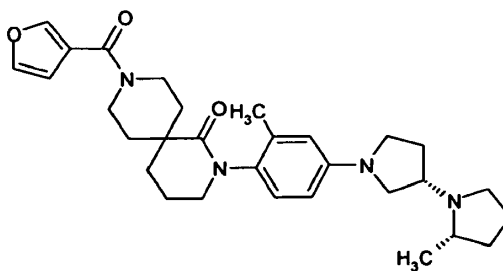
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,42 min, MS: 516 (M+H).

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,67-8,63 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,40-6,38 (m, 2H), 4,20-3,88 (m, 4H), 3,60-3,21 (m, 7H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,81 (q, 1H), 2,55 (q, 1H), 2,13-1,46 (m, 17H), 1,15 (d, 3H).

## Ejemplo 27

9-(Furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



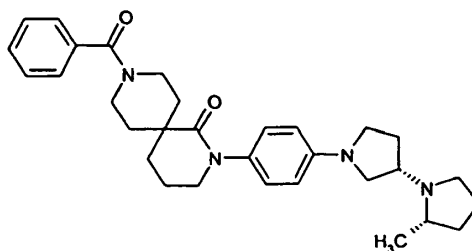
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

20 LC: TR = 2,65 min, MS: 505 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,68 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,40-6,38 (m, 2H), 4,05-3,91 (m, 2H), 3,64-3,56 (m, 4H), 3,42-3,30 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,02 (dt, 1H), 2,79 (q, 1H), 2,53 (q, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,17-1,74 (m, 10H), 1,62-1,48 (m, 4H), 1,13 (d, 3H).

## Ejemplo 28

9-Benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



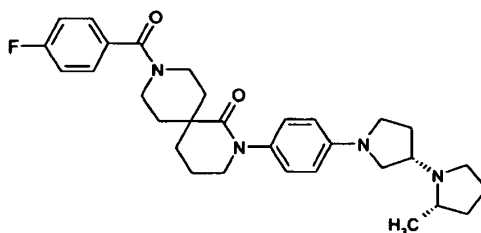
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

5 LC: TR = 2,67 min, MS: 501 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,31 (m, 5H), 7,22 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,50-3,15 (m, 9H), 2,96 (q, 1H), 2,65 (q, 1H), 2,10-1,67 (m, 11H), 1,59-1,54 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 1H), 1,17 (d, 3H).

## Ejemplo 29

9-(4-Fluoro-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



10

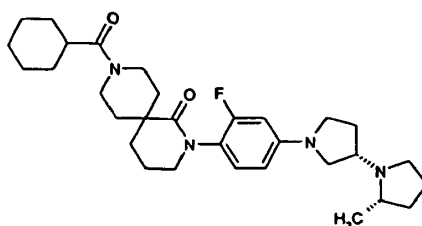
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,74 min, MS: 519 (M+H).

15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,34 (dt, 2H), 7,00 (t, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,80-3,61 (m, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,43 (t, 1H), 3,33-3,15 (m, 5H), 2,94 (dt, 1H), 2,72 (q, 1H), 2,46 (q, 1H), 2,10-1,37 (m, 14H), 1,06 (d, 3H).

## Ejemplo 30

9-Ciclohexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



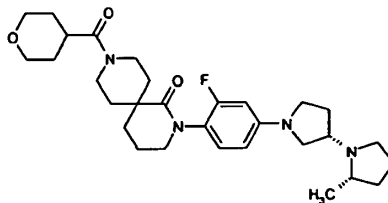
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

20 LC: TR = 2,97 min, MS: 525 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,92 (t, 1H), 6,22-6,18 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 2H), 3,49-3,18 (m, 10H), 3,91 (q, 1H), 2,62 (q, 1H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,15-1,18 (m, 24H), 1,12 (d, 3H).

## Ejemplo 31

2-[2-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



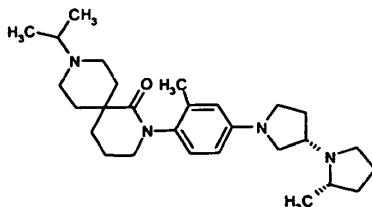
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,45 min, MS: 527 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,93 (t, 1H), 6,24-6,18 (m, 2H), 3,95-3,75 (m, 6H), 3,48-3,30 (m, 10H), 3,19-3,13 (m, 2H), 3,04 (q, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 1H), 2,13-1,43 (m, 15H), 1,17 (d, 3H).

## Ejemplo 32

- 10 9-Isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



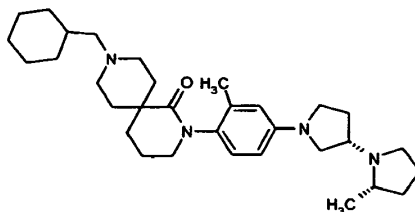
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 1,77 min, MS: 453 (M+H).

- 15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,91 (d, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,38-3,18 \*m, 5H), 2,99 (dt, 1H), 2,86-2,69 (m, 4H), 2,55-2,44 (m, 4H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,03-1,52 (m, 11H), 1,12 (d, 3H), 1,05 (d, 6H).

## Ejemplo 33

9-Ciclohexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



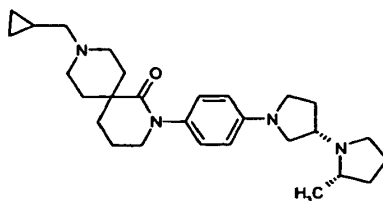
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,29 min, MS: 507 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,91 (d, 1H), 6,38-6,36 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,39-3,18 (m, 5H), 2,99 (dt, 1H), 2,77-2,66 (m, 4H), 2,51 (q, 1H), 2,23 (d, 2H), 2,13 (d, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,03-1,43 (m, 17H), 1,24-1,16 (m, 4H), 1,12 (d, 3H), 0,91-0,83 (m, 3H).

## Ejemplo 34

9-Ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



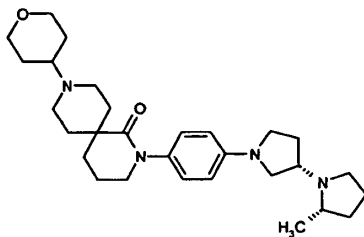
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

5 LC: TR = 3,33 min, MS: 451 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6,93 (d, 2H), 6,43 (d, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,41 (t, 1H), 3,29-3,12 (m, 4H), 2,91 (dt, 1H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,43 (q, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 2,17-1,48 (m, 14H), 1,04 (d, 3H), 0,84-0,73 (m, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,01 (m, 2H).

## Ejemplo 35

10 2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



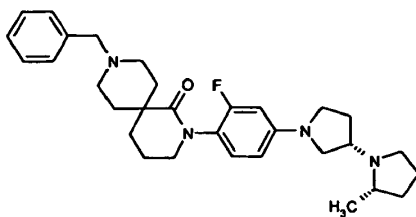
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,24 min, MS: 481 (M+H).

15 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,01 (d, 2H), 6,51 (d, 2H), 4,00 (dd, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,49 (t, 1H), 3,40-3,20 (m, 7H), 2,99 (dt, 1H), 2,99-2,83 (m, 2H), 2,76 (q, 1H), 2,53-2,44 (m, 5H), 2,28-1,54 (m, 16H), 1,12 (d, 3H).

## Ejemplo 36

9-Bencil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



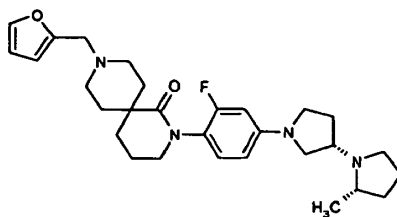
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

20 LC: TR = 2,14 min, MS: 505 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,37-7,24 (m, 5H), 7,00 (t, 1H), 6,31-6,24 (m, 2H), 3,54-3,46 (m, 4H), 3,36-3,20 (m, 4H), 3,00 (dt, 1H), 2,79-2,74 (m, 3H), 2,52 (q, 1H), 2,35-2,27 (m, 4H), 2,04-1,76 (m, 10H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,13 (d, 3H).

## Ejemplo 37

2-[2-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5,5]undecan-1-ona



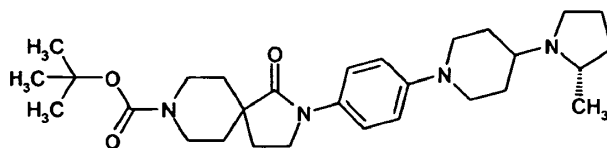
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

5 LC: TR = 2 min, MS: 495 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,37 (d, 1H), 6,98 (t, 1H), 6,31-6,23 (m, 3H), 6,18 (d, 1H), 3,56-3,44 (m, 5H), 3,35-3,18 (m, 4H), 2,99 (dt, 1H), 2,78-2,72 (m, 3H), 2,53-2,42 (m, 3H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 8H), 1,62-1,40 (m, 3H), 1,11 (d, 3H).

## Ejemplo 38

10 Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



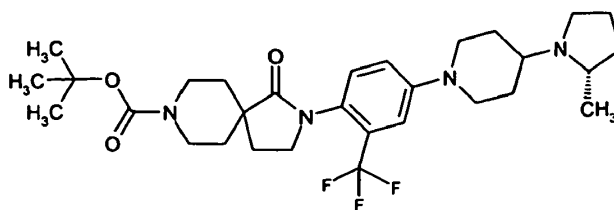
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,61 min, MS: 497 (M+H).

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,49 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,78-3,67 (m, 4H), 3,04 (t, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,83-2,50 (m, 4H), 2,07 (t, 2H), 1,98-1,6 (m, 12H), 1,45 (s, 9H), 1,3 (d, 3H).

## Ejemplo 39

Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



20

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

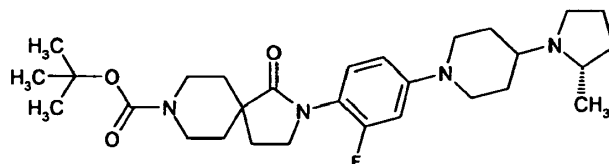
LC: TR = 2,75 min, MS: 565 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,16 (d, 1H), 7,04 (2, H), 3,96 (d, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,60 (d, 2H), 3,12-3,01 (m, 4H), 2,87 (m, 3H), 2,66 (dd, 1H), 2,10 (t, 2H), 2,0-1,82 (m, 8H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,5 (d, 2H), 1,4 (s, 9H), 1,1 (d, 3H).

25

## Ejemplo 40

Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico



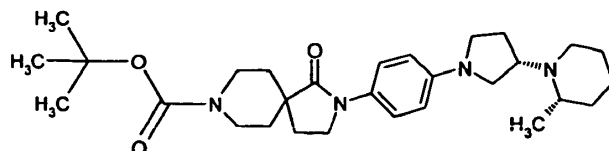
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,71 min, MS: 516 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,17 (t, 1H), 6,65 (dd, 2H), 3,99 (d, 2H) 3,68 (m, 4H), 3,09 (t, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,09 (t, 2H), 1,99 - 1,62 (m, 10H), 1,54 - 1,41 (m, 11 H), 1,09 (d, 3H).

## Ejemplo 41

- 10 Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



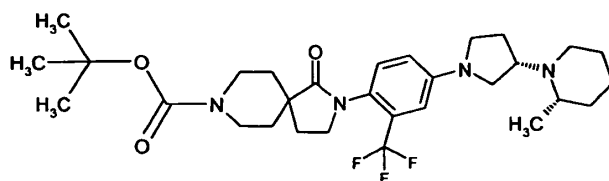
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,74 min, MS: 497 (M+H).

- 15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,37 (d, 2H), 6,47 (d, 2H), 3,93 (d, 2H), 3,66 (t, 2H), 3,52 (t, 1H), 3,43-3,30 (m, 2H), 3,19 (dd, 2H), 2,96 (t, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,01-1,82 (m, 7H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (d, 2H), 1,50-1,30 (m, 13H), 1,10 (d, 3H).

## Ejemplo 42

- 20 Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



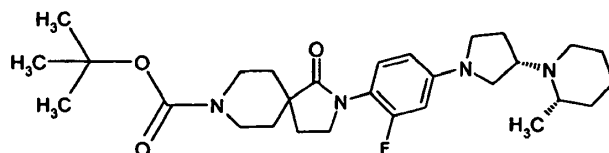
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,97 min, MS: 565 (M+H).

- 25  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,05 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,66-3,40 (m, 5H), 3,32 (t, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,11 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 4H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 13H), 1,08 (9d, 3H).

## Ejemplo 43

Éster terc-butílico de ácido 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4,5]decano-8-carboxílico



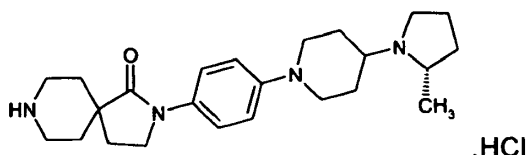
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,66 min, MS: 515 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,14 (t, 1H), 6,26-6,23 (m, 2H), 3,99 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,49-3,34 (m, 2H), 3,30-3,04 (m, 4H), 2,86 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 7H), 1,78 (m, 1H), 1,65-1,43 (m, 15), 1,10 (d, 3H).

#### Ejemplo 44

Hidrocloruro de 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



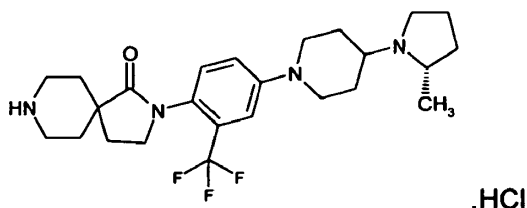
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,43 min, MS: 397 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,86 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 3,93-3,84 (m, 5H), 3,67 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 4H), 2,24 (t, 2H), 2,13-2,09 (m, 4H), 1,88-1,80 (m, 4H), 1,53 (d, 3H).

#### Ejemplo 45

Hidrocloruro de 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



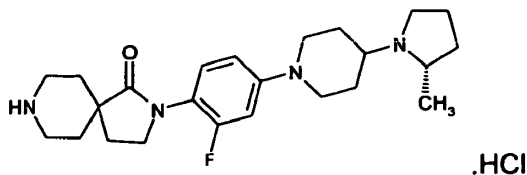
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 1,89 min, MS: 465 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,57 (d, 2H), 7,44 (d, 1), 4,01 (d, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (t, 2H), 3,61-3,50 (m, 4H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,33-2,25 (m, 5H), 2,12-2,08 (m, 5H), 1,93-1,75 (m, 4H), 1,50 (d, 3H).

#### Ejemplo 46

Hidrocloruro de 2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



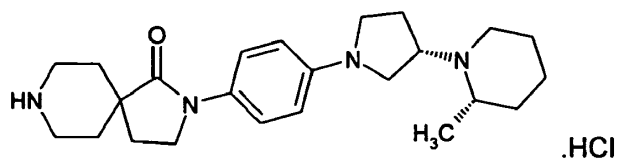
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,19 min, MS: 415 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,34 (t, 1H), 7,06 (dd, 2H), 3,91 (d, 2H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,60-3,49 (m, 5H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,35-2,23 (m, 4H), 2,18-1,78 (m, 8H), 1,53 (d, 3H).

## Ejemplo 47

Hidrocloruro de 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



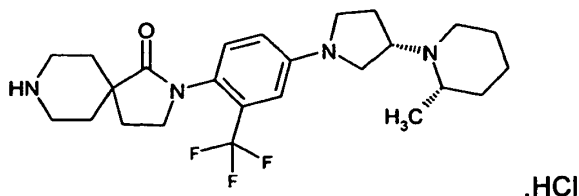
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

5 LC: TR = 2,56 min, MS: 397 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  (ppm): 7,42 (dd, 2H), 6,72 (t, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,61-3,49 (m, 6H), 3,24-3,19 (m, 3H), 2,47 (dd, 1H), 2,20 (t, 3H), 2,18-2,07 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 6H), 1,79-1,68 (m, 3H), 1,47 (t, 3H).

## Ejemplo 48

10 Hidrocloruro 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



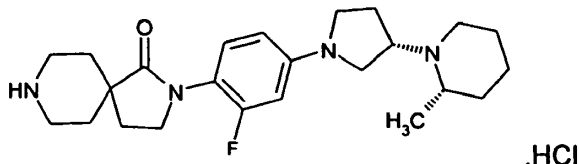
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,9 min, MS: 465 (M+H).

15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  (ppm): 7,27 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,75-2,68 (m, 3H), 3,60-3,48 (m, 6H), 3,24-3,20 (m, 3H), 2,51 (dd, 1H), 2,25 (t, 3H), 2,15-2,07 (m, 3H), 1,92-1,79 (m, 7H), 1,70-1,63 (m, 3H), 1,48 (t, 3H).

## Ejemplo 49

Hidrocloruro de 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



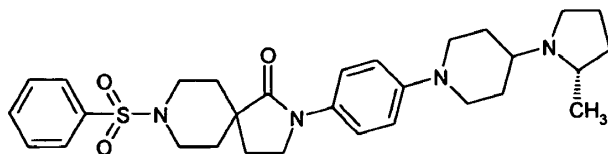
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

20 LC: TR = 2,61 min, MS: 415 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  (ppm): 7,23-7,19 (m, 1H), 6,51 (t, 2H), 3,76-3,70 (m, 3H), 3,61-3,51 (m, 6H), 3,25-3,21 (m, 3H), 2,48 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,17-2,09 (m, 3H), 1,91-1,76 (m, 7H), 1,68-1,60 (m, 3H), 1,47 (t, 3H).

## Ejemplo 50

8-Bencenosulfonil-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



25

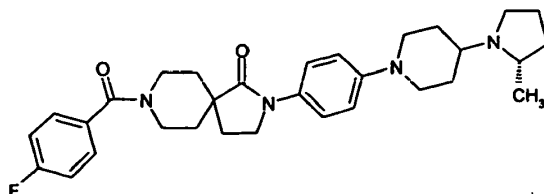
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,99 min, MS: 537 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,79 (d, 2H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,85-3,80 (m, 3H), 3,74 (t, 1H), 3,68-3,64 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 3H), 2,79 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,28-1,80 (m, 14H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (d, 3H).

## Ejemplo 51

- 5 8-(4-Fluoro-benzoil)-2-{4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



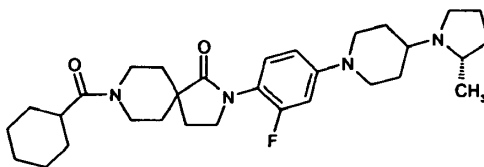
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,59 min, MS: 519 (M+H).

- 10 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,52-7,44 (m, 4H), 7,21 (t, 2H), 7,03 (d, 2H), 3,86-3,82 (m, 6H), 3,48-3,30 (m, 3H), 3,2 (m, 3H), 2,8 (t, 2H), 2,35-1,98 (m, 8H), 1,90-1,77 (m, 6H), 1,45 (d, 3H).

## Ejemplo 52

- 8-Ciclohexanocarbonil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



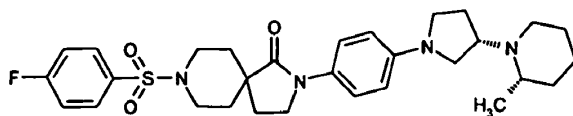
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

- 15 LC RT = 4.96 min, MS: 525 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,20 (t, 1H), 6,81 (d, 2H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,94-3,86 (m, 4H), 3,73 (t, 3H), 3,51-3,42 (m, 3H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 5H), 2,11-2,04 (m, 4H), 1,89-1,60 (m, 13H) 1,44 (d, 3H).

## Ejemplo 53

- 20 8-(4-Fluoro-bencenosulfonil)-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



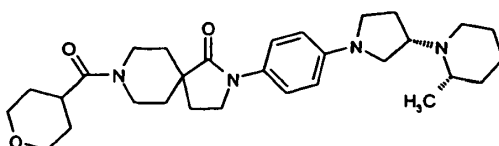
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 5,3 min, MS: 555 (M+H).

- 25 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,88-7,84 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 4H), 6,67 (d, 2H), 4,30-4,26 (m, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,67-3,56 (m, 6H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,48-2,32 (m, 4H), 2,06-1,78 (m, 8H), 1,75 (m, 3H), 1,45 (d, 3H).

## Ejemplo 54

- 30 2-{4-[3-((2S,3'S)-2-Metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetrahidropiran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



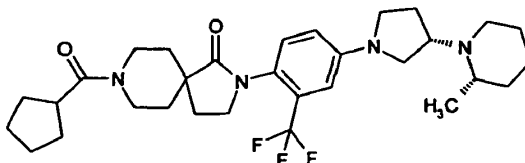
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,26 min, MS: 509 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,39 (d, 2H), 6,67 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,66-3,47 (m, 7H), 3,03-2,98 (m, 3H), 2,5-2,35 (m, 2H) 2,21 (t, 2H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 10H), 1,65-1,60 (m, 6H), 1,45 (d, 3H).

Ejemplo 55

8-Ciclopentanocarbonil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



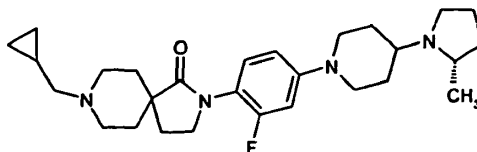
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 5,24 min, MS: 561 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,21 (d, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,38-4,28 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,79-3,63 (m, 8H), 3,43-3,40 (m, 3H), 2,50-2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,88-1,64 (m, 15H), 1,47 (d, 3H).

Ejemplo 56

8-Ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



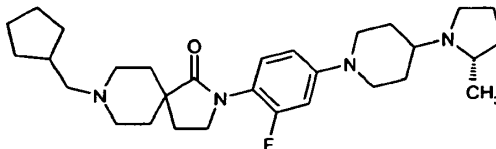
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 1,92 min, MS: 469 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,22 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 3,94-3,82 (m, 3H), 3,77-3,70 (t, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,27-3,19 (m, 2H), 3,02 (d, 2H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,32-1,79 (m, 13H), 1,43 (d, 3H), 1,10-1,06 (m, 1H), 0,75 (s, 2H), 0,43 (d, 2H).

Ejemplo 57

8-Ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



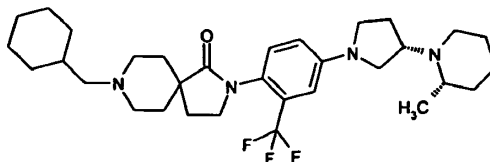
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,91 min, MS: 497 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,21 (t, 1H), 6,82 (d, 2H), 3,86 (d, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,67-3,54 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 4H), 2,88-2,78 (m, 2H), 2,57-2,39 (m, 4H), 2,20-1,45 (m, 20H), 1,40-1,17 (m, 5H).

## Ejemplo 58

8-Ciclohexilmetil-2-{4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



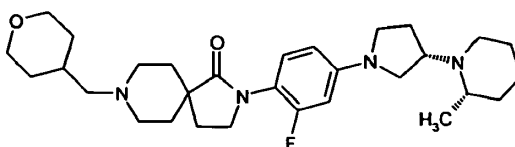
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,41 min, MS: 561 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,11 (d, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 3H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 8H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,82-1,45 (m, 13H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 0,93 (dd, 2H).

## 10 Ejemplo 59

2-{2-Fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



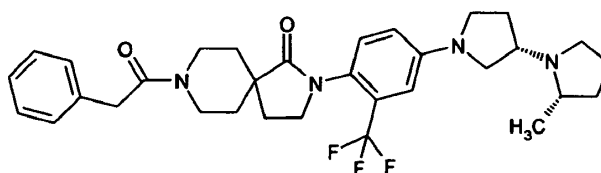
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

- 15 LC: TR = 3,61 min, MS: 513 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,08 (t, 1H), 6,40-6,32 (m, 2H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,51-3,34 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,89 (d, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,22-1,90 (m, 11H), 1,89-1,40 (m, 8H), 1,38-1,20 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

## Ejemplo 60

- 20 2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



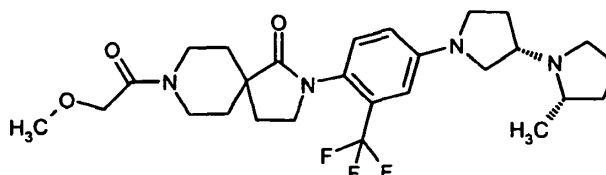
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,01 min, MS: 569 (M+H).

- 25 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,98-7,91 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,82-6,80 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (t, 1H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,92-2,82 (q, 2H), 2,65 (q, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 3H), 1,18 (d, 3H).

## Ejemplo 61

8-(2-Metoxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



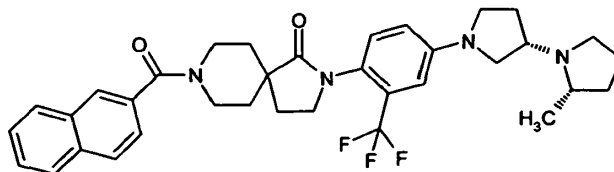
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 4,31 min, MS: 523 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,21 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,21 (d, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,93-3,75 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 3,61-3,57 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 5H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,95-1,65 (m, 6H), 1,42 (d, 3H).

Ejemplo 62

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(naftalen-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



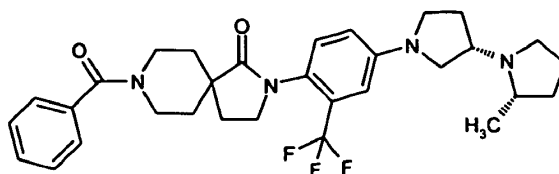
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,21 min, MS: 605 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,98-7,91 (m, 4H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,17 (d, 1 H), 6,82-6,80 (m, 2H), 4,48 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,67 (m, 2H), 3,58 (t, 1H), 3,46-3,34 (m, 4H), 3,27-3,21 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H). 2,92-2,82 (q, 2H), 2,65 (q, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,68-1,40 (m, 3H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 63

8-Benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



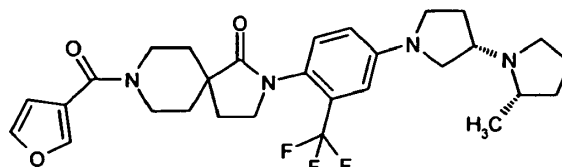
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,93 min, MS: 555 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm): 7,49-7,44 (m, 5H), 7,21 (d, 2), 6,93 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 3,83-3,54 (m, 6H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,36-2,22 (m, 5H), 2,15-2,10 (m, 3H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,47 (d, 3H).

Ejemplo 64

8-(Furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



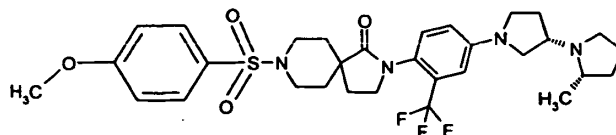
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,75 min, MS: 545 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,88 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,38-4,06 (m, 2H), 3,82-3,66 (m, 4H), 3,58-3,52 (m, 1H), 3,43-3,33 (m, 5H), 3,01-2,92 (q, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,26-2,05 (m, 5H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 3H), 1,35 (d, 3H).

## Ejemplo 65

8-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



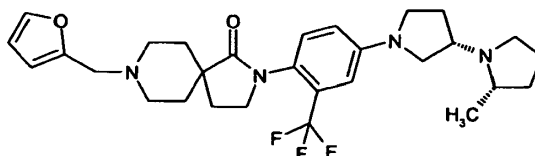
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,19 min, MS: 621 (M+H).

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  (ppm): 7,74 (d, 2H), 7,18-7,04 (m, 3H), 6,89 (m, 2H), 4,02 (m, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,63-3,55 (m, 8H), 3,23 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,10-1,95 (m, 6H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,45 (d, 3H).

## 10 Ejemplo 66

8-Furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



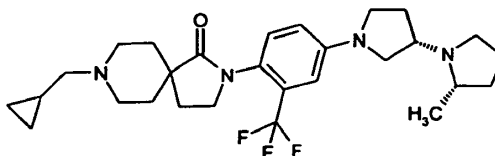
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 2,22 min, MS: 531 (M+H).

- 15  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,56 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,09-4,07 (m, 1H), 3,95-3,93 (s, 2H), 3,81-3,49 (m, 8H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,54-2,49 (m, 2H), 2,36-2,17 (m, 4H), 2,15-2,07 (m, 4H), 1,82-1,74 (m, 3H), 1,47 (d, 3H).

## Ejemplo 67

8-Ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



20

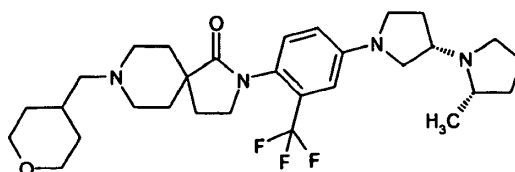
El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,72 min, MS: 505 (M+H).

- 25  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$   $\delta$  (ppm): 7,29 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,80-3,53 (m, 8H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,04 (d, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,39-2,17 (m, 6H), 2,13 (t, 1H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,2-1,15 (m, 1H), 0,79 (d, 2H), 0,49 (d, 2H).

## Ejemplo 68

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



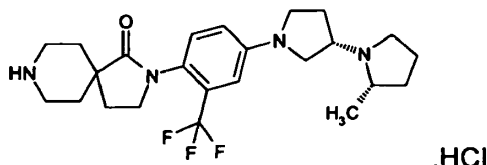
- 30 El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,68 min, MS: 549 (M+H).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,29 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,97-3,93 (d, 4H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,72-3,32 (m, 8H), 3,25-3,22 (m, 2H), 3,03 (d, 2H), 2,59-2,53 (m, 1), 2,38-2,11 (m, 8H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,83-1,74 (m, 4H), 1,44 (d, 3H), 1,44-1,35 (m, 2H).

## 5 Ejemplo 69

Hidrocloreto de 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4,5]decan-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del Ejemplo 1.

LC: TR = 3,4 min, MS: 451 (M+H).

- 10 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD δ (ppm): 7,6 (d, 1H), 6,95 (m, 2H), 4,24-4,21 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,75-3,67 (m, 3H), 3,56-3,48 (m, 3H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,26-3,21 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 5H), 2,15-2,08 (m, 4H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,52 (d, 3H).

Ejemplos biológicos

## Ejemplo 70

- 15 Este Ejemplo 70 demuestra la eficacia de los compuestos de la presente invención como ligandos del receptor H3. Los compuestos de la presente invención han demostrado desplazar la unión del radioligando de [3H]-metilhistamina a las membranas celulares mamíferas que expresan el receptor H3 de rhesus (Macacca Mulatta). Estos compuestos presentan constantes de afinidad (K<sub>i</sub>) de H3 rhesus en el intervalo de 1 μM a <1 nM. Adicionalmente, se ha demostrado que los compuestos de esta invención, mediante el ensayo de unión de radioligando GTPγS, inhiben la actividad funcional constitutiva de los H3 de rhesus en membranas celulares. Esta inhibición de la unión basal del radioligando GTPγS mediada por H3 de rhesus demuestra que los compuestos de esta invención son útiles como agonistas inversos. Estos compuestos reducen la unión del radioligando GTPγS de H3 de rhesus un 0-40% por debajo de los niveles basales.

- 25 Se prepararon membranas H3 de rhesus a partir de la línea celular Flp-In T-REx 293 (Invitrogen) establemente transfectada con pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen) que contenía el receptor H3 de 445 aminoácidos del mono rhesus (Macacca Mulatta). (Genbank N° AY231164). Se ampliaron los cultivos establemente transfectados en matraces de cultivo de tejido por métodos de cultivo de tejido convencionales, y se indujeron para expresar H3 de rhesus por exposición a 500 ng/ml de tetraciclina (Cellgro) durante 24 horas. Después de la inducción, las células se disociaron de los matraces utilizando Cell Stripper (Cellgro). Se centrifugaron las células (1K x g, 5 min) y se congeló el sedimento en un baño de hielo seco y etanol para desestabilizar las membranas celulares. El sedimento celular congelado se resuspendió en HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a 10 ml/1000 cm<sup>2</sup> de células cosechadas. La suspensión celular se retiró con una aguja de calibre 18 (2-3x) y luego una de calibre 23 (2-3x) para romper incluso más las membranas celulares. Se centrifugó la suspensión celular (40K x g, 30 min). El sedimento de membranas celulares se resuspendió en HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a una concentración final de 10 mg/ml proteínas. Las membranas de H3 de rhesus se conservaron en nitrógeno líquido antes del uso en ensayos de unión de los radioligandos [3H]-Metilhistamina y GTPγS.

- El ensayo de unión del radioligando de H3 de rhesus se realizó usando membranas del receptor H3 de rhesus (preparadas como se describió anteriormente), [3H]-Metilhistamina (Perkin Elmer) y perlas WGA SPA (ensayo de proximidad de centelleos con aglutinina y germen de trigo) (Amersham). El ensayo se realizó en placas Opti-Plates de 96 pocillos (Packard). Cada reacción contenía 50 μl de membranas de H3 de rhesus (20-30 μg de proteína total), 50 μl de perlas WGA SPA (0,1 μg) y 50 μl de [3H]-metilhistamina 83 Ci/mmol (concentración final 2 nM) y 50 μl de compuesto de ensayo. Los compuestos de la presente invención y/o el vehículo se diluyeron con tampón de unión a partir de stocks de DMSO 10 mM. Las placas de ensayo se sellaron con TopSeal (Perkin Elmer) y se mezclaron en un agitador (25°C, 1 hora). Las placas de ensayo se leyeron en un contador de centelleos TopCount (Packard). Los resultados se analizaron por transformación de Hill y los valores K<sub>i</sub> se determinaron con la ecuación de Cheng-Prusoff. Los datos de unión observados para algunos de los compuestos representativos de esta invención se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

| Ejemplo Nº | ki de unión de H3 de rhesus (nM) | Agonismo inverso: % inhibición de unión basal de GTPγS en H3 de Rhesus |
|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1          | 132                              | -24                                                                    |
| 2          | 248                              | -30                                                                    |
| 3          | 7                                | -23                                                                    |
| 4          | 43                               | -31                                                                    |
| 5          | 18                               | -13                                                                    |
| 6          | 11                               | -22                                                                    |
| 7          | 15                               | -22                                                                    |
| 8          | 0,8                              | -26                                                                    |
| 9          | 0,6                              | -35                                                                    |
| 10         | 12                               | -26                                                                    |
| 11         | 22                               | -29                                                                    |
| 12         | 0,8                              | -20                                                                    |
| 13         | 0,8                              | -37                                                                    |
| 14         | 5,6                              | -31                                                                    |
| 15         | 118                              | -14                                                                    |
| 16         | 100                              | -13                                                                    |
| 17         | 1,4                              | -9                                                                     |
| 18         | 6,2                              | □10                                                                    |
| 19         | 1,4                              | -19                                                                    |
| 20         | 6,8                              | -18                                                                    |
| 21         | 7,3                              | -28                                                                    |
| 22         | 0,03                             | -27                                                                    |
| 23         | 0,07                             | -19                                                                    |
| 24         | 0,1                              | -13                                                                    |
| 25         | 0,06                             | -22                                                                    |
| 26         | 4                                | -17                                                                    |

| Ejemplo Nº | ki de unión de H3 de rhesus (nM) | Agonismo inverso: % inhibición de unión basal de GTPγS en H3 de Rhesus |
|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 27         | 1,6                              | -19                                                                    |
| 28         | 0,5                              | -15                                                                    |
| 29         | 0,4                              | -17                                                                    |
| 30         | 0,7                              | -22                                                                    |
| 31         | 0,4                              | -19                                                                    |
| 32         | 0,4                              | -14                                                                    |
| 33         | 0,2                              | -14                                                                    |
| 34         | 0,2                              | -16                                                                    |
| 35         | 0,04                             | -18                                                                    |
| 36         | 0,06                             | -13                                                                    |
| 37         | 0,1                              | -17                                                                    |
| 38         | 0,008                            | -25                                                                    |
| 39         | 0,9                              | -22                                                                    |
| 40         | 0,3                              | -21                                                                    |
| 41         | 5,6                              | -14                                                                    |
| 42         | 64                               | -15                                                                    |
| 43         | 4,3                              | -19                                                                    |
| 44         | 0,1                              | -19                                                                    |
| 45         | 0,15                             | -19                                                                    |
| 46         | 0,1                              | -24                                                                    |
| 47         | 0,4                              | -17                                                                    |
| 48         | 0,6                              | -24                                                                    |
| 49         | 0,5                              | -22                                                                    |
| 50         | 0,24                             | -23                                                                    |
| 51         | 0,08                             | -17                                                                    |
| 52         | 0,2                              | -24                                                                    |
| 53         | 1,9                              | -13                                                                    |

| Ejemplo Nº | ki de unión de H3 de rhesus (nM) | Agonismo inverso: % inhibición de unión basal de GTPyS en H3 de Rhesus |
|------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 54         | 3,3                              | -24                                                                    |
| 55         | 2,1                              | -27                                                                    |
| 56         | 0,04                             | -23                                                                    |
| 57         | 0,1                              | -21                                                                    |
| 58         | 0,15                             | -19                                                                    |
| 59         | 4,6                              | -19                                                                    |
| 60         | 144                              | -19                                                                    |
| 61         | 193                              | -7                                                                     |
| 62         | 8,1                              | -19                                                                    |
| 63         | 64                               | -18                                                                    |
| 64         | 9,6                              | -19                                                                    |
| 65         | 10,6                             | -18                                                                    |
| 66         | 5,5                              | -19                                                                    |
| 67         | 1,4                              | -12                                                                    |
| 68         | 4,2                              | -19                                                                    |
| 69         | 0,09                             | -28                                                                    |

## Ejemplo 71

Este Ejemplo ilustra el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención para aumentar la vigilia en modelos animales.

- 5 Ratas Sprague Dawley macho (Charles River, Francia), que pesaban  $250 \pm 10$  g, fueron anestesiadas con ZOLETILR 50 (60 mg/kg ip) y montadas en un aparato estereotáxico. Se conectaron electrodos corticales (pequeños electrodos con tornillos de acero inoxidable de 0,9 mm de diámetro) al hueso sobre la corteza sensomotora (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm detrás de la sutura fronto-parietal), la corteza visual (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm frente a la sutura parieto-occipital) y sobre el cerebelo (electrodo de referencia). Los electrodos
- 10 corticales se conectaron a un conector (Winchester, 7-lead) y se fijaron con cemento dental al cráneo.

Después de tres semanas de recuperación post-operatoria, los animales fueron dispuestos en cilindros plexiglass (60 cm de diámetro) con libre acceso a agua y alimento. La temperatura del ambiente se mantuvo constante ( $21 \pm 1$  °C) y las luces entre 7 a.m. y 7 p.m. Las ratas fueron registradas de 10 a.m. a 4 p.m. durante tres días consecutivos: el día de control (D1), el día del fármaco (D2) y el día posterior al fármaco (D3). Se administró vehículo (D1 y D3) o

15 fármaco (D2) 15 min antes de los registros.

Se registró la actividad de las cortezas sensomotora y visual por comparación con el electrodo de referencia dispuesto en la corteza cerebelar. Se diferenciaron tres etapas:

- vigilia (W) caracterizada por actividad electrocortical de rápido voltaje (ECoG);

- sueño NREM (sin movimiento ocular rápido o sueño de ondas lentas: SWS) caracterizado por un incremento de la actividad electrocortical; desarrollo de bajas ondas de alta amplitud con algunas ráfagas de husos del sueño;

5      • Sueño REM (movimiento ocular rápido o sueño paradójico: PS) caracterizado por hipersincronización del ritmo teta en el área visual.

El análisis de la señal de ECoG se realizó automáticamente mediante un sistema computarizado que discrimina entre las diversas fases del sueño usando análisis espectral secuencial de periodos de diez segundos (programa informático de Deltamed "Coherence").

10      Los compuestos de la presente invención se disolvieron en MTC tween al 0,6% y se administraron por vía oral. El volumen de inyección fue 0,5 ml/100 g de peso corporal.

Se usaron dos tipos de análisis para cuantificar los efectos de los compuestos de la presente invención sobre las variables de sueño-vigilia: el análisis de un periodo de una hora y de un periodo de seis horas.

15      Los resultados se expresan en minutos (análisis del periodo de una hora) o como porcentaje de los valores de control (100%). El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo usando la prueba t de Student para valores apareados a fin de determinar las variaciones significativas de los valores control.

#### Ejemplo 72

Prueba de vocalizaciones ultrasónicas inducidas por estrés en ratas adultas

Este Ejemplo ilustra el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antidepresivos en modelos animales.

20      El procedimiento utilizado se adaptó de la técnica descrita por Van Der Poel A.M, Noach E.J.K, Miczek K.A (1989) Temporal patterning of ultrasonic distress calls in the adult rat: effects of morphine and benzodiazepines. Psychopharmacology 97:147-8. Se dispusieron las ratas para una sesión de entrenamiento en una jaula con piso enrejado de acero inoxidable (MED Associates, Inc., St. Albans, VT). Se suministraron cuatro choques eléctricos (0,8 mA, 3 s) cada 7 s y posteriormente se registraron las vocalizaciones ultrasónicas (UV, 22 KHz) con el sistema Ultravox (Noldus, Wageningen, Países Bajos) durante 2 min. Se usó un detector de ultrasonido modificado (modelo Mini-3) conectado a un micrófono para transformar el sonido ultrasónico en sonido audible. La señal se filtró luego y se envió a un ordenador en el que el software Ultravox registró cada tanda de UV que duraba más de 10 ms. Las ratas fueron seleccionadas en base a la duración de su UV (>40 s) y se sometieron a la prueba 4 h después del entrenamiento. Para la prueba, las ratas fueron dispuestas en la misma jaula que se utilizó para el entrenamiento.

25      Se suministró un choque eléctrico (0,8 mA, 3s) y posteriormente se registró UV (duración y frecuencia) con el sistema Ultravox durante 2 min. Los compuestos de la presente invención se administraron por vía oral 60 min antes de la prueba.

30      Se suministró un choque eléctrico (0,8 mA, 3s) y posteriormente se registró UV (duración y frecuencia) con el sistema Ultravox durante 2 min. Los compuestos de la presente invención se administraron por vía oral 60 min antes de la prueba.

#### Ejemplo 73

Prueba de nado forzado en ratas

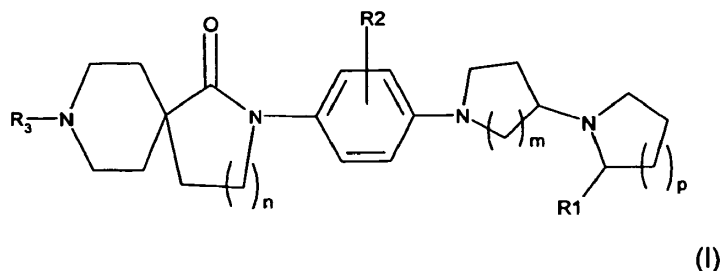
35      Este Ejemplo ilustra también el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antidepresivos en modelos animales.

El procedimiento fue una modificación de aquel descrito por Porsolt et al. (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature 266: 730-2. Las ratas se introdujeron en cilindros de vidrio individuales (40 cm de alto, 17 cm de diámetro) que contenían agua (21°C) hasta una altura de 30 cm. Se realizaron dos sesiones de nado (una sesión de entrenamiento de 15 minutos seguida de una prueba de 6 minutos 24 h después).

40      Después de cada sesión de nado, las ratas fueron colocadas bajo una lámpara de calor para evitar la hipotermia. Se midió la duración de la inmovilidad durante la prueba de 6 min. Los compuestos de esta invención se administraron por vía oral dos veces (15 min después de la sesión de entrenamiento y 60 min antes de la prueba).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde

5 m es 1 ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sub>2</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o CF<sub>3</sub>; y

- 10 R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)oxycarbonilo, cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), heterociclo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, anillo de 5 ó 6 miembros heteroarilalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o sin sustituir, bencilo sustituido o sin sustituir, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)metilcarbonilo, cicloalcano (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)carbonilo sustituido o sin sustituir, bencilcarbonilo sustituido o sin sustituir, aril (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)carbonilo sustituido o sin sustituir, anillo de 5 ó 6 miembros heteroarilcarbonilo sustituido o sin sustituir, heterociclocarbonilo sustituido o sin sustituir, bencenosulfonilo sustituido o sin sustituir, donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno, trifluorometoxi, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o CF<sub>3</sub>; o un enantiómero o un diastereómero del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

n, p, y m son 1;

R<sub>1</sub> es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo;

- 20 R<sub>2</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF<sub>3</sub>; y

R<sub>3</sub> es hidrógeno, metoxietilcarbonilo, terc-butiloxycarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidropiranilo, bencilo, furanilmetilo, ciclopentano-carbonilo, ciclohexanocarbonilo, trifluorometoxibenzoilo, fluorobenzoilo, bencilcarbonilo, naftilcarbonilo, bencenosulfonilo, fluorobenceno sulfonilo o metoxibencenosulfonilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

- 25 n es 2 y m es 1; o

n es 1 y m es 2;

p es 1 ó 2;

R<sub>1</sub> es metilo o etilo;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF<sub>3</sub>; y

- 30 R<sub>3</sub> es hidrógeno, isopropilo, terc-butiloxycarbonilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, tetrahidropiranilo, bencilo, furanilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, ciclopentano carbonilo, ciclohexano carbonilo, tetrahidropirano carbonilo, benzoilo, trifluorometoxibenzoilo, fluorobenzoilo, bencil carbonilo, naftil carbonilo, piridina carbonilo o furano carbonilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 35 éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;

- éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 5 éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 10 éster terc-butílico de ácido 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-1-oxo-2,9-diaza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 4-[[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-metil-carbamoi]-4-propil-piperidin-1-carboxílico;
- 15 éster terc-butílico de ácido 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 20 éster terc-butílico de ácido 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 25 éster terc-butílico de ácido 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil]-1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico;
- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 8-bencenosulfonil-2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(4-metoxi-bencenosulfonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 35 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- hidrocloruro de 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 40 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

- 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 5 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(piridin-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 10 9-(furan-3-carbonil)-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-(4-fluoro-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclohexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 15 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-carbonil)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclohexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 20 9-bencil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-fluoro-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-fluoro-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(4-fluoro-benzoil)-2-[4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclohexanocarbonil-2-[2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 30 8-(4-fluoro-bencenosulfonil)-2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil]-8-(tetrahidropiran-4-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentanocarbonil-2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 35 8-ciclopropilmetil-2-[2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclohexilmetil-2-[4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

- 2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-fenilacetil-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(2-metoxi-acetil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 5 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(naftalen-2-carbonil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-benzoil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-(furan-3-carbonil)-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 10 8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona; y 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 15 o una sal del mismo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 20 8-ciclopentilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 25 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-(4-trifluorometoxi-benzoil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 3-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 3-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 30 3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-isopropil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclohexilmetil-2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 9-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-(tetrahidropiran-4-il)-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 35 9-bencil-2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-furan-2-ilmetil-2,9-diaza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
- 8-ciclopropilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 8-ciclopentilmetil-2-{2-fluoro-4-[4-(2S-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 2-{2-fluoro-4-[3-((2S,3'S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-il]-fenil}-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;
- 40

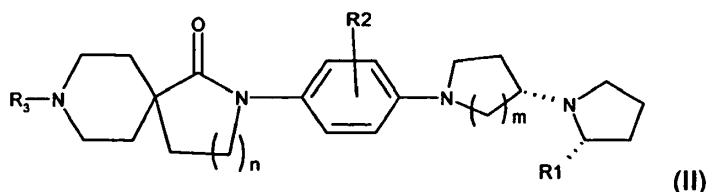
8-furan-2-ilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

8-ciclopropilmetil-2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;  
y

5 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-2,8-diaza-espiro[4.5]decan-1-ona;

o una sal del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, m y n son como se definieron en la reivindicación 1.

10 7. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, o un diastereómero de los mismos en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 8. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o de una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, o un diastereómero de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica, cuyo compuesto es capaz de modular la función de los receptores H3 para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), trastornos de ansiedad seleccionados de ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de estrés post-traumático, trastorno de depresión mayor, demencia de tipo Alzheimer (DAT), déficits cognitivos relacionados con enfermedades neurológicas elegidas de Alzheimer, Parkinson o Huntington, deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewis, déficits cognitivos asociados con las funciones intelectuales, trastornos relacionados con el sueño, déficit de la atención/trastorno de hiperactividad y depresión, y obesidad.

20 9. El uso según la reivindicación 8, en el que el trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, trastorno del sueño con alteración del ritmo circadiano, apnea obstructiva del sueño, movimiento periódico de las extremidades y síndrome de las piernas inquietas, somnolencia excesiva y mareos debidos a efectos secundarios de una medicación.

10. El uso según la reivindicación 8, en el que el trastorno del sueño es narcolepsia.

11. El uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad es deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS).

12. El uso según la reivindicación 8, en el que la enfermedad es demencia de tipo Alzheimer (DAT).