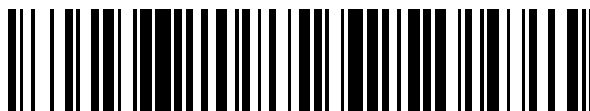


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 574**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09775421 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2373659**

54 Título: **Tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas, su preparación y su uso terapéutico**

30 Prioridad:

05.12.2008 US 120087 P
28.08.2009 FR 0955909

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

GAO, ZHONGLI;
HARTUNG, RYAN y
STEFANY, DAVID

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 507 574 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

Tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas, su preparación y su uso terapéutico

ANTECEDENTES DE LA INVENCION**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a una serie de derivados de tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidos. Los compuestos de esta invención son moduladores de los receptores H3 y, por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de una diversidad de enfermedades moduladas por los receptores H3, incluyendo enfermedades asociadas con el sistema nervioso central. Además, la presente invención también se refiere a métodos para la preparación de tetrahidropiran 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 están mediadas por cuatro receptores definidos farmacológicamente (H1, H2, H3 y H4). Todos los receptores de histamina presentan siete dominios transmembrana y son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G (GPCR).

20 El receptor H1 fue el primer miembro de la familia de receptores de histamina en definirse farmacológicamente, con el desarrollo de antihistamínicos clásicos (antagonistas), tales como difenhidramina y fexofenadina. Si bien el antagonismo del receptor H1 del sistema inmunitario se usa comúnmente para el tratamiento de reacciones alérgicas, el receptor H1 también se expresa en diversos tejidos periféricos y en el sistema nervioso central (SNC). En el cerebro, el receptor H1 está implicado en el control de la vigilia, el estado de ánimo, el apetito y la secreción hormonal.

25 El receptor H2 también se expresa en el SNC, donde puede modular varios procesos, incluyendo las funciones cognitivas. No obstante, los antagonistas del receptor H2 se han desarrollado principalmente para mejorar úlceras gástricas, inhibiendo la secreción de ácido gástrico mediada por histamina por las células parietales. Los antagonistas clásicos de H2 incluyen cimetidina, ranitidina y famotidina.

Debe observarse también que la función del receptor H4 sigue estando mal definida, pero puede implicar la regulación inmunitaria y los procesos inflamatorios.

30 Por otra parte, los receptores H3 también han sido farmacológicamente identificados en el SNC, corazón, pulmones y estómago. El receptor H3 difiere significativamente de otros receptores de histamina, presentando una baja homología de secuencia (H1: 30%, H2: 28%, H4: 51%). El receptor H3 es un autorreceptor presináptico en las neuronas histaminérgicas 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 H3 también modula la liberación y/o síntesis de otros neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, dopamina, norepinefrina y serotonina. Cabe destacar que la modulación presináptica de la liberación de histamina por el receptor H3 permite una regulación significativa de los receptores H1 y H2 en el cerebro. Modulando múltiples rutas de señalización de neurotransmisores, el receptor H3 puede contribuir a una diversidad de procesos fisiológicos. En realidad, un amplio número de datos preclínicos indican que el receptor H3 desempeña un papel en las funciones cognitivas, el ciclo sueño-vigilia y la homeostasis de la energía.

40 Los moduladores de la función de H3 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), demencia de tipo Alzheimer (DAT), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, enfermedad de Parkinson, depresión y epilepsia, trastornos del sueño (narcolepsia e insomnio), trastornos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio), trastornos respiratorios (asma), obesidad y trastornos gastrointestinales. Véanse en general, Hancock. Biochem. Pharmacol. 14 de abril de 2006; 71(8): 1103-13 y Esbenshade *et al.* Mol Interv. abril de 2006; 6(2): 77-88, 59.

45 La patente de Estados Unidos N° 7.223.788 da a conocer una serie de compuestos que incluyen bispirrolidinas sustituidas que tienen antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de melanina (MCH). No obstante, no se indica que los compuestos dados a conocer en ese documento sean activos en el sitio del receptor H3.

Todas las referencias descritas en la presente memoria se incorporan como referencia en su totalidad.

50 La técnica anterior asociada con la modulación de los receptores H3 incluye los documentos siguientes:

El documento WO2004/03725 describe fenilpiperidinas y fenilpirrolidinas como moduladores de los receptores de H3 de histamina.

El documento EP1669350 protege derivados de piperidina útiles como antagonistas de los receptores H3 de histamina. Ninguno de ellos divulga compuestos espiro.

5 El documento WO2007/133561 menciona derivados sustituidos de azaspiro usados para modular la unión del ligando a los receptores H3 de histamina in vivo o in vitro; sin embargo, estos compuestos tienen una estructura de núcleo diferente de la estructura de núcleo de los compuestos de la presente invención.

El documento US 3256276 hace públicas espiroamidas sustituidas con diferentes sustituciones de las de los compuestos de esta invención y no hay relación con el receptor H3.

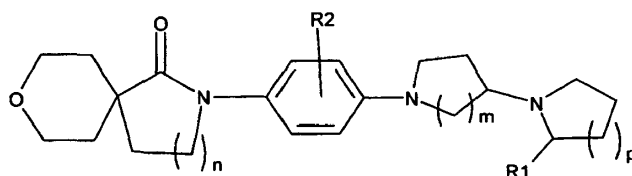
10 Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proveer una serie de tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas como ligandos selectivos del receptor H3 para el tratamiento de trastornos del SNC regulados por el receptor H3.

También es un objeto de esta invención proporcionar procesos para la preparación de tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas descritas en este documento.

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

15 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

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):



(I)

en la que

20 m es 1 ó 2.

n es 1 ó 2.

p es 1 ó 2.

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄.

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃.

25 Esta 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 esta invención, se proporcionan también diversas composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), así como también su uso terapéutico para aliviar diversas enfermedades mediadas total y/o parcialmente por los receptores H3.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La terminología, tal y como se emplea en la presente memoria, tiene los siguientes significados:

35 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo C₁-C₄" 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 C₁-C₄", "alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄" o "hidroxialquilo C₁-C₄" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

40 Como se usa en la presente memoria, la expresión "perfluoroalquilo C₁-C₆" significa que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo y grupos heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada "perfluoroalcoxi C₁-C₆" debe interpretarse de acuerdo con lo anterior.

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

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

5 Como se usa en la presente 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 tal vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en esta memoria, significa que las sales de los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en preparaciones 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 se pueden formar, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto de acuerdo con la invención con una solución de un 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 cinámico, 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 ácidos, tales como monohidrogeno-ortofosfato de sodio e hidrogenosulfato 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.

La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye típicamente los isómeros de imagen especular que habitualmente se forman debido a al menos 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.

40 Como se usan en la presente memoria, "R" y "S" son términos usados comúnmente en la química orgánica para denotar 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), el sistema D-L más antiguo también puede utilizarse en esta memoria para indicar la configuración absoluta, en especial con respecto 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 usa para representar la configuración absoluta del isómero en la que el grupo funcional (determinante) se encuentra en el lado derecho del carbono del centro quiral y "L", es el isómero en el que se encuentra en el lado izquierdo.

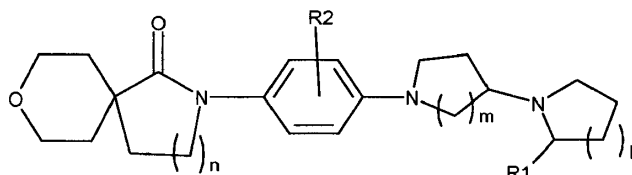
55 En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas que se dan a conocer en la presente memoria, el término "sustituido" significa sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, perfluoroalquilo C₁-C₆, fenilo, hidroxilo, -CO₂H, un éster, una amida, alcoxilo C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, perfluoroalcoxilo C₁-C₆, -NH₂, Cl, Br, I, F, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂. Sin embargo, en estas realizaciones también se puede utilizar cualquier otro sustituyente adecuado conocido por los expertos en la materia.

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
- 5 (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 fórmula I:



(I)

en la que

10 m es 1 ó 2.

n es 1 ó 2.

p es 1 ó 2.

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄.

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃.

15 Esta invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I). Como se ha indicado anteriormente en la presente memoria y por medio de ejemplos específicos que se expondrán a continuación, todas las sales que se puedan formar, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de esta invención. Como se ha indicado también anteriormente y se indicará a continuación en la presente memoria, todas las formas enantiómeras y diastereoisómeras concebibles de
20 los compuestos de fórmula (I) son parte de esta invención.

En una de las realizaciones, se proveen los compuestos de fórmula (I) en la que m, n y p son 1. R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo. R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

25 En otra realización de la presente invención se provee un compuesto de fórmula (I), en la que n es 2 y m es 1, o n es 1 y m es 2. p es 1 ó 2. R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo. R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

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

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

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

30 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

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

2-{2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

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

2-[4-(2-etil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-fluoro-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

35 2-[2-fluoro-4-(2-isopropil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

- 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 5 2-[4-(2-metoximetil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-etil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 10 2-[4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-etil-4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 15 2-{2-etil-4-[4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 20 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 25 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 30 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.

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

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

- 35 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

- 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 5 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 10 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 15 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 20 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 25 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.

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

En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos dentro del alcance de la presente invención:

- 30 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 35 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

- 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 5 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 10 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.
- 15 Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos mencionados anteriormente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos dentro del alcance de la presente invención:

- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 20 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 25 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.
- 30 Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos mencionados anteriormente, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

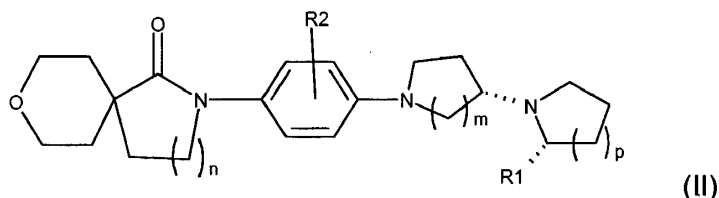
En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos dentro del alcance de la presente invención:

- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 35 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y

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

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

5 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 , m , n y p son como se definió anteriormente en este documento.

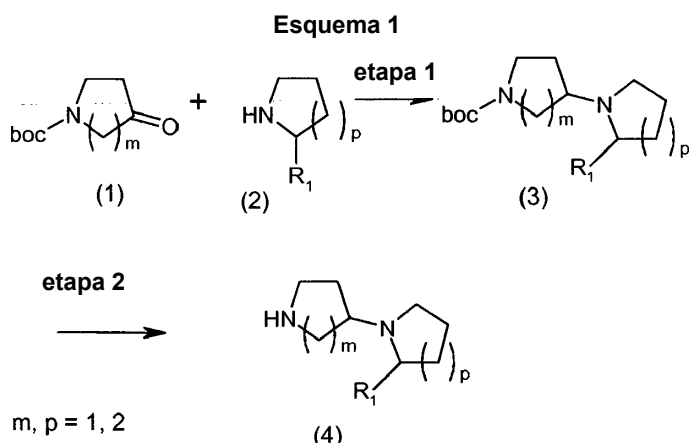
10 Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida usados en la preparación de los compuestos de esta invención son conocidos o están disponibles en el mercado. Los compuestos de esta invención, y varios de los compuestos precursores, también pueden prepararse mediante métodos usados para preparar compuestos similares, como se reseña en la bibliografía, y como se describe a continuación en la presente memoria. Véase, por ejemplo, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH editores, 1989.

15 También es bien conocido que en diversas reacciones orgánicas puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos, tales como, por ejemplo, los grupos amino, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Se pueden usar grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica convencional y conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, Inc., 1991. Por ejemplo, los grupos protectores de amino adecuados incluyen, sin limitación, sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo o *tert*-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden retirar posteriormente por hidrólisis o hidrogenación, según sea apropiado. Otros grupos protectores de amino adecuados incluyen trifluoroacetilo [$-C(=O)CF_3$] que se puede retirar por hidrólisis catalizada con una base, o una resina de fase sólida unida a un grupo bencilo, como una resina de Merrifield unida a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazador de Ellman) o a un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que se puede retirar por hidrólisis catalizada con un ácido, por ejemplo, TFA.

25 Más específicamente, los compuestos descritos en este documento y los diversos precursores utilizados para ello, pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos de los Esquemas 1 - 7, en los que R_1 , R_2 , m , n y p se definen igual que para la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario.

30 Por ejemplo, el Esquema 1 ilustra la preparación del intermedio de fórmula (4), en el que R_1 , m y p son tal como se definen en este documento. Primero, en la etapa 1, Esquema 1, se condensa pirrolidinona adecuadamente protegida (por ejemplo *tert*-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 realizan en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede realizar a temperaturas y presiones subambiente, ambiente o superambiente. Típicamente, dichas reacciones se realizan a temperatura ambiente y a presión atmosférica de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata después usando procedimientos conocidos por el experto en la materia para aislar el intermedio de fórmula (3).

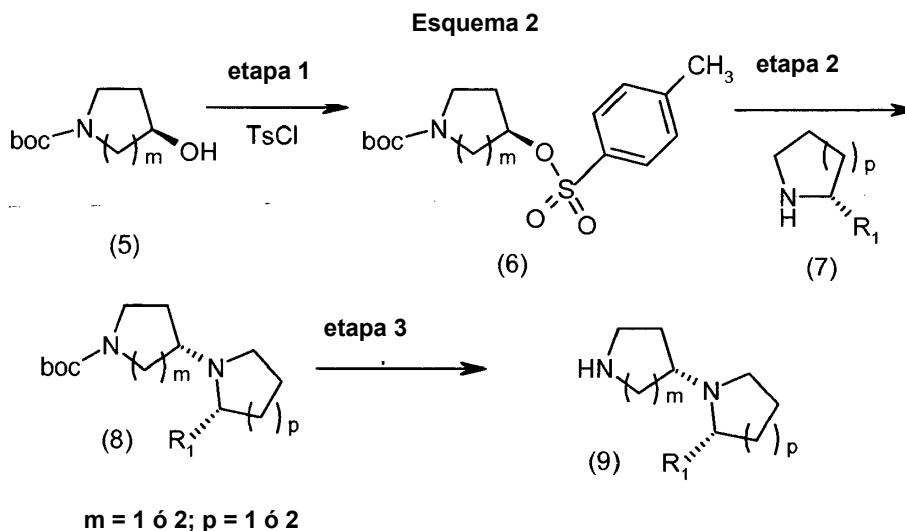
40 En la etapa 2, Esquema 1, el intermedio (3) se desprotege luego para formar la [1,3']-pirrolidinil-pirrolidina deseada de fórmula (4). Dichas reacciones de desprotección en general se realizan en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico a temperaturas sub-ambiente a ambiente,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



El Esquema 2 ilustra la preparación de isómeros enantioméricamente puros de la [1,3'] pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (9), en la que R_1 , m y p son como se definen en este documento. 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 realizar usando procedimientos conocidos por el experto en la materia, 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 en 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 cualquiera de los procedimientos conocidos por el experto en la materia, con el fin de obtener el compuesto 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 en 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 compuestos intermedios de fórmula (9) pueden formarse fácilmente de acuerdo con el procedimiento de esta invención con alta pureza enantiomérica, cuyos detalles específicos se proporcionan a continuación mediante diversos ejemplos. En general, la pureza enantiomérica se puede determinar por HPLC quiral.

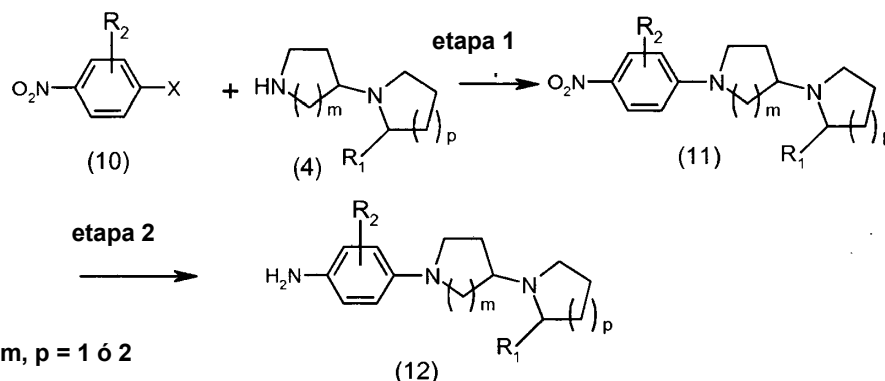


El Esquema 3 ilustra la preparación del intermedio amino-fenil-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (12), en el que R_1 , R_2 , m y p son tal como se definen en este documento. En la etapa 1, Esquema 3, se condensa el nitrobeneno adecuadamente sustituido de fórmula (10), en la que X es un grupo saliente adecuado, tal como Cl, F, Br o triflato (OTf), con la [1,3']pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4) con el fin de formar un intermedio de fórmula (11). Dichas reacciones de condensación pueden realizarse nuevamente usando cualquiera de los procedimientos conocidos por un experto en la materia. Por ejemplo, dicha reacción de condensación se puede realizar en un

disolvente polar tal como DMSO en presencia de una base tal como carbonato potásico en condiciones de temperatura ambiente a super-ambiente.

En la etapa 2, Esquema 3, el intermedio de fórmula (11) se reduce por hidrogenación u otros métodos químicos conocidos, tal como usando cloruro de estaño en ácido clorhídrico, para formar el intermedio clave (12).

Esquema 3

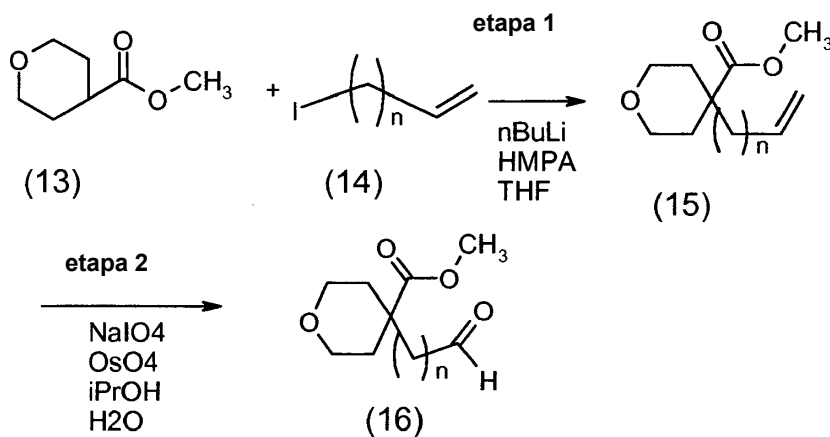


5

El esquema 4 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula (16). En la etapa 1, Esquema 4, se tratan ésteres de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico existentes en el mercado, como ésteres metílicos o etílicos, de fórmula (13) con una base adecuada, tal como nBuLi en presencia de HMPA en THF, seguidos de haluros de alqueno, para formar el intermedio de fórmula (15). 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 4, el alqueno (15) se escinde con OsO₄ y NaIO₄ en propanol y agua para formar el aldehído (16).

10

Esquema 4



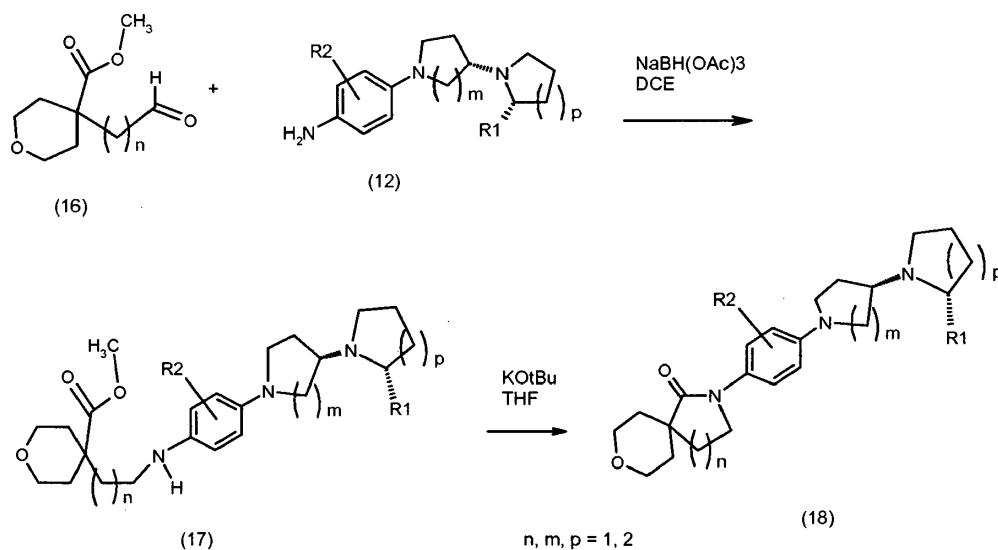
15 Los compuestos de la presente invención se pueden elaborar usando los intermedios preparados usando los Esquemas 1 a 4 y luego empleando o bien el Método (A) o el Método (B) según se ilustra en más detalle a continuación.

20 El Esquema 5 ilustra la preparación de los compuestos de la presente invención usando el Método (A) En la etapa 1, Esquema 5, el aldehído de fórmula (16) se condensa con un intermedio deseado de fórmula (12) mediante cualquier procedimiento de aminación reductora conocido para formar un intermedio de fórmula (17). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se realizan en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede realizar a temperaturas y presiones subambiente, ambiente o superambiente. Típicamente, dichas reacciones se realizan 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-butóxido de potasio en disolventes apróticos, como THF, para formar los compuestos de fórmula (18).

25

Método (A)

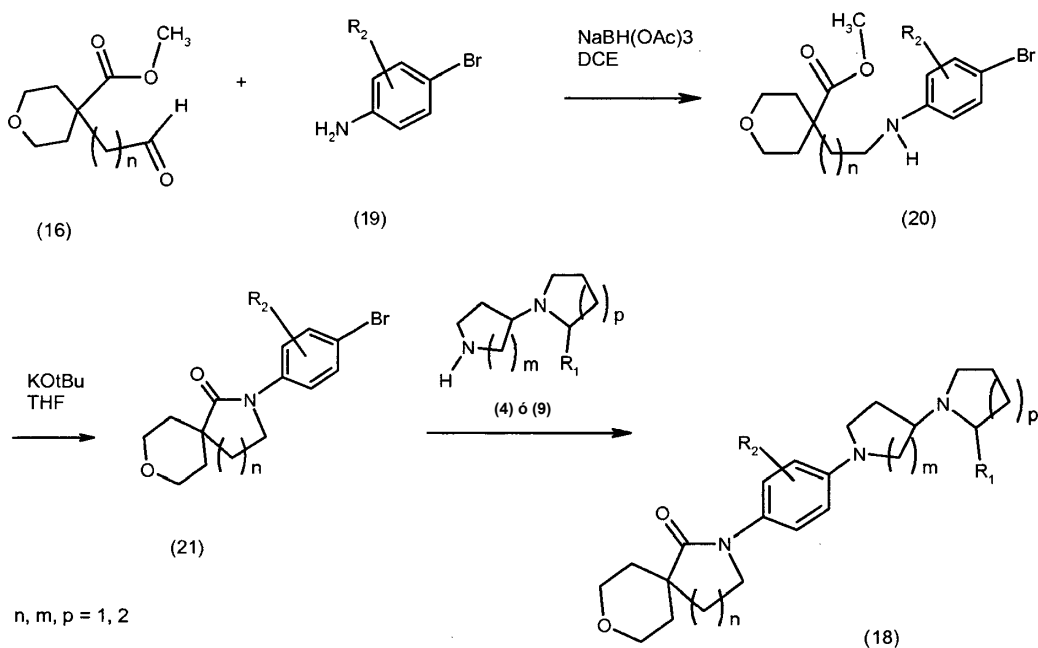
Esquema 5



Los Esquemas 6 y 7 ilustran la preparación de compuestos de la presente invención por el Método (B). El aldehído de fórmula (16) se condensa con un bromuro existente en el mercado de fórmula (19) mediante cualquiera de los procedimientos de aminación reductora conocidos para formar un intermedio de fórmula (20). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se realizan en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como una atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede realizar a temperaturas y presiones subambiente, ambiente o superambiente. Típicamente, dichas reacciones se realizan 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 (20). 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 (21). El intermedio de fórmula (21) se condensa luego con el intermedio de amina (4) ó (9) preparado según los Esquemas 6 y 7 para formar los compuestos de la presente invención (18).

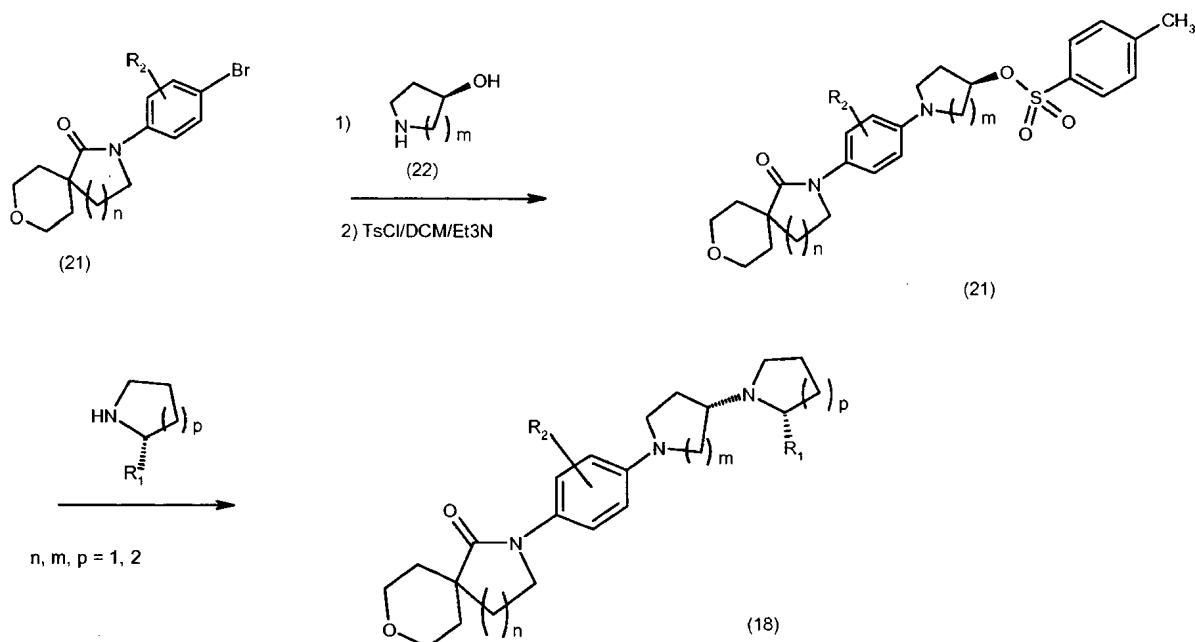
Método B.

Esquema 6



15

Esquema 7



Como ya se observó anteriormente en la presente memoria, los compuestos de esta 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 ácido pueden ser una forma de uso más conveniente; 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, de por sí, 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 producto intermedio en la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procedimientos de intercambio iónico.

En otro aspecto de esta realización, una enfermedad, trastorno o afección específica que se puede prevenir y/o tratar con el compuesto de esta invención incluye, sin limitación, los siguientes: 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 posttraumático y trastorno de depresión mayor. Otros trastornos incluyen demencia de tipo Alzheimer (DAT), déficit 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 cualquier otra función cognitiva asociada a déficit cognitivos.

Como se describe a continuación en la presente memoria a modo de ejemplos específicos, los compuestos de fórmula (I) se unen a los receptores H3 y demuestran agonismo inverso frente a la actividad funcional de H3. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones mejoradas por 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 esta invención pueden ser agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activadores del receptor. Adicionalmente, los compuestos de esta invención pueden ser también 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 esta invención pueden actuar de manera diferencial como antagonistas, agonistas inversos y/o agonistas parciales, dependiendo del resultado funcional, del tono de histamina y/o del contexto tisular. Por consiguiente, las actividades diferenciales de estos compuestos pueden permitir su utilidad para mejorar los múltiples estados patológicos ya mencionados específicamente anteriormente.

5 Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención se proporciona un método 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).

10 Un especialista en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y enfermedades indicadas expresamente en este documento no pretenden ser limitativas, sino ilustrar la eficacia de los compuestos de la presente invención. Por lo tanto, se ha de entender que los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar cualquier enfermedad provocada por los efectos de los receptores H3. Es decir, como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención son moduladores de los receptores H3 y pueden administrarse de manera eficaz para mejorar cualquier estado patológico mediado en su totalidad o en parte por los receptores H3.

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

En otra realización del método de esta invención, los compuestos de esta invención pueden administrarse mediante uno 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.

25 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 los enantiómeros, estereoisómeros y tautómeros de dicho compuesto y las sales, solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I descrita en la presente memoria.

30 Como se describe en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas de esta invención presentan actividad inhibitoria de H3 y, por lo tanto, son útiles para tratar cualquier enfermedad, afección o trastorno causado por los efectos de H3 en un paciente. De nuevo, como se ha descrito anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, como se describen en la presente memoria, se pueden utilizar para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

35 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 liberación prolongada para inyección intramuscular. Se puede contemplar un polímero erosionable que contenga el principio activo. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principio activo principal con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes convencionales para formar comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa,

40 sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, formando una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso de modo uniforme por 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 de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatzadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 ó 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 a la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno, o que se retrase su liberación. Puede utilizarse una diversidad de materiales para

45

50

55

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 tragacanto, goma arábiga, 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. Para administrar la composición de esta invención se puede usar cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas mediante vía oral o intranasal.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en este documento, 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 más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de ninguna manera, el alcance de la presente invención.

Ejemplos (Generales)

Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, los términos y expresiones 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" se refiere a mililitros, "µl" se refiere a microlitros, "gal" se refiere a galones, "°C" se refiere a grados Celsius, "R_f" se refiere a factor de retención, "mp" o "m.p." se refiere a punto de fusión, "desc." se refiere a descomposición, "bp" o "b.p." 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 dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida, "CDI" se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" o "CH₂Cl₂" 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 solución tamponada con fosfato, "IBMX" se refiere a 3-isobutil-1-metilxantina, "PEG" se refiere a polietilenglicol, "MeOH" se refiere a metanol, "MeNH₂" se refiere a metilamina, "N₂" se refiere a gas nitrógeno, "iPrOH" se refiere a alcohol isopropílico, "Et₂O" se refiere a éter etílico, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "heptano" se refiere a n-heptano, resina "HMBA-AM" se refiere a resina aminomética de ácido 4-hidroximetilbenzoico, "PdCl₂(dppf)₂" se refiere a complejo de DCM y dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (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 "CH₃CN" se refiere a acetonitrilo, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "NMP" se refiere a 1-metil-2-pirrolidinona, "H₂O" se refiere a agua, "BOC" se refiere a t-butiloxycarbonilo, "salmuera" se refiere a una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "M" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento, "HRMS" se refiere a espectro de masas de alta resolución, "L.O.D." se refiere a pérdida en el secado, "µCi" se refiere a microcurios, "i.p." se refiere a la vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a la vía intravenosa, anhid. = anhidro; ac = acuoso; min = minuto/s; h = horas; d = días; sat. = saturado; s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuartete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; a = ancho; CL = cromatografía líquida; EM = espectrometría de masas; ESI/MS = ionización por electropulverización/espectrometría 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 al 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 ¹H RMN se realizan a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian Mercury 300 con una sonda ASW de 5 mm, y habitualmente se registran a temperatura ambiente en un disolvente deuterado, tal como D₂O, DMSO-D₆ o CDCl₃, 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 (T_R) e iones másicos asociadas se realizan usando uno de los siguientes métodos.

5 Los espectros de masas (EM) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass. En general, el método utilizado fue ionización por electropulverización positiva, masa de exploración m/z de 100 a 1000. La cromatografía líquida se efectuó en un Hewlett Packard 1100 Series Binary Pup.f. & 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.

10 LCT: Gradiente de (AcN+0,05% de TFA):(H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min). Columna: YMC Jsphere 33 x 2, 4 μ M, 1 ml/min.

MUX: Columna: YMC Jsphere 33 x 2, 1 ml/min.

Gradiente de (AcN+0,05% de TFA):(H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

LCT2: YMC Jsphere 33 x 2 4 μ M, (AcN+0,05% de TFA):(H₂O+0,05% de TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

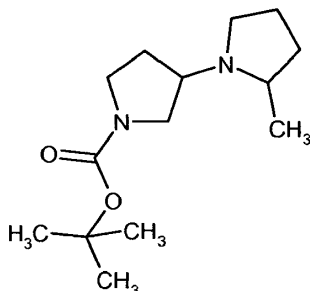
15 QU: YMC Jsphere 33 x 21 ml/min, (AcN+0,08% de ácido fórmico):(H₂O+0,1% de ácido fórmico) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min).

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.

COMPUESTOS INTERMEDIOS

20 Compuesto intermedio (i)

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

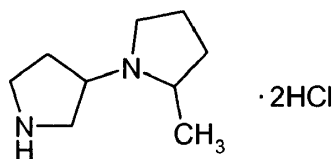


25 A una solución de N-BOC-3-pirrolidinona (4,22 g, 22,9 mmol) y 2-metilpirrolina (1,95 g, 22,9 mmol) (la sal de HCl se preparó por adición de 22,9 ml de HCl 1 M en éter a la solución en DCM de 2-metilpirrolina, luego se evaporó) en DCE (60 ml) se le añadió lentamente triacetoxiborohidruro sódico en N₂ a ta. La solución lechosa de color amarillo se agitó a ta durante una noche. LC/MS - m/z 255 y 199 (base y M-tBu).

30 La reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ (100 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (5 ml x 2), se secaron (carbonato potásico 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⁺); CCF: 0,5 (MeOH al 10% en DCM).

Compuesto intermedio (ii)

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



35 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 solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche. El análisis por TLC

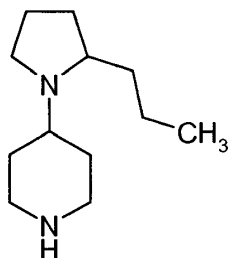
(MeOH al 10% en DCM) no detectó el material de partida. Se pasó N₂ por la solución con agitación. La descarga se pasó por una solución de KOH para absorber el HCl durante 30 min. Los disolventes se eliminaron por evaporación hasta sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un material gomoso e higroscópico, 5,3 g (~100 %). Este material se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes, como se ilustra a continuación.

5 CL/EM: T_R = 0,35 minutos, MS: 155 (M+H).

¹H RMN (D₂O, 300 MHz): δ 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 (bs).

Compuesto intermedio (iii)

4-(2-Propil-pirrolidin-1-il)-piperidina



10

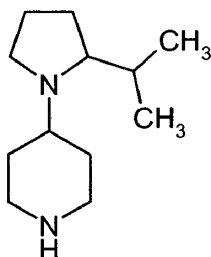
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,6 g de la cetona para obtener 1,48 g (94% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido claro.

CL/EM: TR = 3,42 min.; MS: 197,19 (M+H)

15 RMN: ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 4,72 (1H, br), 3,28 (1H, d, J = 12,65 Hz), 3,04 (2H, m), 2,86-2,53 (4H, m), 2,05-1,47 (10H, m), 1,47 (3H, m), 0,93 (3H, m)

Compuesto intermedio (iv)

4-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidina



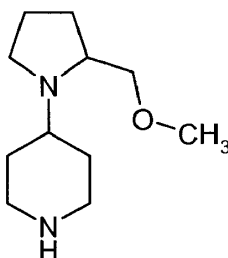
20 Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,6 g de la cetona para obtener 1,57 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido claro.

CL/EM: TR = 3,69 min.; MS: 197,19 (M+H)

25 RMN: ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ: 5,77 (1H, br), 3,35 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,84-2,46 (4H, m), 2,05-1,46 (10H, m), 0,86 (6H, dt, J = 10,40, 6,05 Hz)

Compuesto intermedio (v)

4-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina

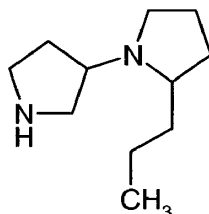


Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,6 g de la cetona para obtener 1,40 g (89% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

CL/EM: 199 (M+H)

5 **Compuesto intermedio (vi)**

2-Propil-[1,3']bipirrolidinilo



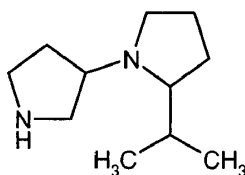
10 Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,48 g de la cetona para obtener 1,46 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

CL/EM: TR = 3,64 min.; MS: 183,18 (M+H)

RMN: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,39 (1H, m), 3,17 (1H, m), 2,94 (3H, m), 2,69-2,40 (4H, m), 2,13-1,10 (10H, m), 0,92 (3H, m)

Compuesto intermedio (vii)

15 **2-Isopropil-[1,3']bipirrolidinilo**



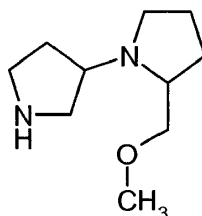
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,48 g de la cetona para obtener 1,46 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

20 CL/EM: TR = 0,45 min.; MS: 183,19 (M+H)

RMN: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,39 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,05-2,74 (3H, m), 2,69-2,36 (3H, m), 2,10-1,69 (3H, m), 1,63 (4H, m), 0,84 (6H, m)

Compuesto intermedio (viii)

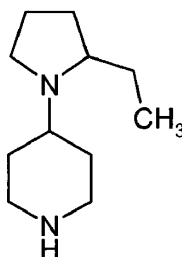
2-Metoximetil-[1,3']bipirrolidinilo



25 Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,48 g de la cetona para obtener 1,47 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

CL/EM: TR = 0,42 min.; MS: 185,16 (M+H)

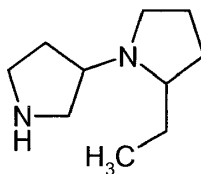
30 RMN: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 3,38 (6H, m), 3,21 (2H, m), 3,06-2,40 (6H, m), 2,14-1,57 (5H, m)

Compuesto intermedio (ix)**4-(2-Etil-pirrolidin-1-il)-piperidina**

5 Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 912 mg de la cetona para obtener 800 mg (96% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

CL/EM: TR = 3,57 min.; MS: 183,18 (M+H)

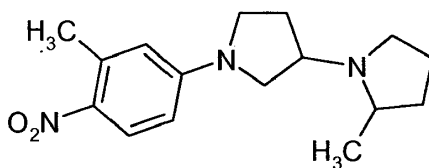
RMN: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,19-2,76 (4H, m), 2,57 (4H, m), 2,15-1,20 (10H, m), 1,19 (1H, m), 0,86 (3H, t, $J = 7,51$ Hz)

10 Compuesto intermedio (x)**2-Etil-[1,3']bipirrolidinilo**

15 Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 848 mg de la cetona para obtener 750 mg (97% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

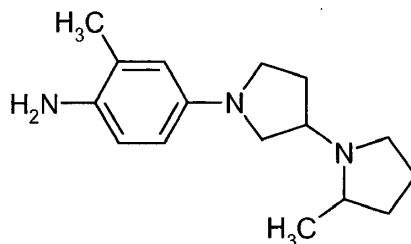
CL/EM: TR = 3,64 min.; MS: 169,16 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,11-2,29 (8H, m), 2,19-1,11 (9H, m), 0,87 (3H, t, $J = 7,51$ Hz)

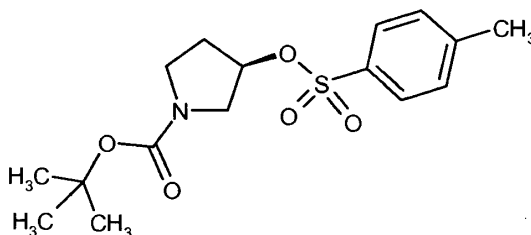
Compuesto intermedio (xi)**2-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo**

20 El hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo (Intermedio (ii)) obtenido anteriormente, 5,3 g, 21,6 mmol, 1,12 equiv.) se disolvió en DMSO anhidro (30 ml). A esta solución se le añadió 5-fluoro-2-nitrotolueno (3,00 g, 18,78 mmol, 1 equiv.), seguido de carbonato potásico en polvo (8,9 g, 65 mmol). La suspensión se calentó en un baño de aceite hasta 85°C durante 4 h, momento en que se consumió el material de partida según se determinó mediante análisis por TLC (MeOH al 5% en DCM) y LC/MS. A la suspensión se le añadieron 20 ml de agua y 50 ml de DCM. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml x 2). Se lavaron los extractos de DCM combinados con bicarbonato de sodio (20 ml) y salmuera (15 ml x 2), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo después del secado, 5,47 g (100%). MS: 290 (M+H⁺).

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9Hz, 1H), 6,36 (bd, 9 Hz, 1H), 6,28 (bs, 1H), 3,4-3,2 (m, 5H), 3,00-2,78 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,7-2,2 (m, 6H), 1,5 (m, 1H), 1,06 (m, 3H).

Compuesto intermedio (xii)**4-(2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina**

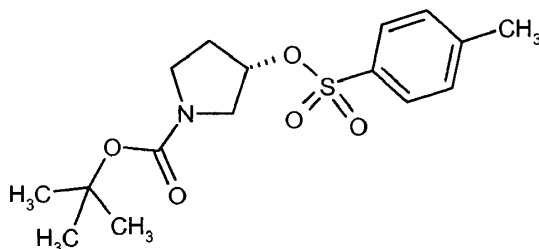
5 Se desaireó una solución de 2-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo (Intermedio (iii) obtenido anteriormente, 2,23 g, 7,7 mmol) en MeOH y se introdujo nitrógeno. A esta solución se le añadió Pd-C (al 10%). Esta mezcla se agitó en una atmósfera de H₂ a ta durante 8 h. Los análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) y LC/MS mostraron que la reacción se había completado. La mezcla se pasó por un lecho corto de Celite y se aclaró con metanol. El filtrado se concentró a sequedad y se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar un líquido de color pardo-rojizo después del secado a alto vacío para obtener el compuesto del título en forma de un líquido de color negro gomoso, 1,73 g (86%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional y se almacenó. MS: 260 (M+H⁺).

Compuesto intermedio (xiii)**Éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-(tolueno-4-sulfonilo)pirrolidin-1-carboxílico**

15 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 solución se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadieron Et₃N (65 ml) y DMAP (2,65 g). Se añadió lentamente una solución de (R)-3-(*-*)-N-Boc-hidroxi pirrolidina (38 g, 203 mmol, 1,0 eq) en 200 ml de DCM. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La TLC demostró que la reacción se había completado. El producto tenía un valor de 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 H₃PO₄ (1 M) dos veces, seguida de disolución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre K₂CO₃. 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⁺); TLC (DCM) Fr = 0,3.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ (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).

Compuesto intermedio (xiv)**30 Éster *tert*-butílico de ácido (S)-3-(tolueno-4-sulfonilo)pirrolidin-1-carboxílico**

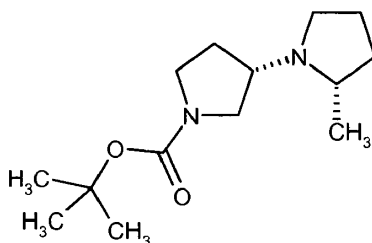
Un matraz de fondo redondo se cargó con 80 ml de DCM anhidro. El disolvente se evacuó y se purgó con nitrógeno. A este disolvente se le añadieron (3S)-1-BOC-3-pirrolidinol (obtenido de Astatech), (16,32 g, 33,8 mmol) y DMAP (0,4 g). La solución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta solución se le añadió una solución de cloruro de p-tolueno-sulfonilo (9,67 g, 50,87 mmol, 1,5 equiv.) en 20 ml de DCM. El baño de agua con hielo se retiró y la solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El análisis por TLC (MeOH en DCM al 5% para el material de partida, visualización con I₂; DCM para 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 durante 30 min, se añadieron 50 ml de DCM y se filtró. La almohadilla de filtración se lavó con DCM. La capa orgánica se lavó con H₃PO₄ (1 M, 2 x 50 ml), seguido de NaHCO₃ (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó (K₂CO₃), se filtró y se concentró para dar 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) Fr = 0,3. CL: TR = 3,55 min, 100% puro en base al ión total, MS: 363 (M+Na); 342, 327, 286 (base).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,81 (d, 8,7 Hz, 2H), 7,37 (d, 8,7 Hz, 2H), 5,04 (bs, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

15 Compuesto intermedio (xv)

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



El tosilato (52g, 0,15mol, 1,0eq), (2S)-2-metil pirrolidina (25,2g, 0,3 mol, 2,0eq), CH₃CN anhidro (500ml) y K₂CO₃ 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. El bloque de calentamiento se fijó a 88°C.

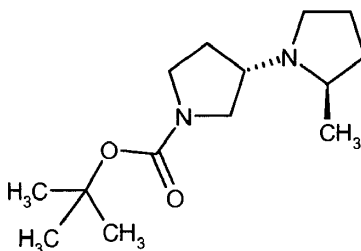
La LC/MS demostró una pequeña cantidad de material de partida a m/z 363. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a reparto entre 200 ml de agua y 400 ml de DCM. La capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 150 ml de solución saturada de NaHCO₃ y 150 ml de salmuera y se secaron sobre K₂CO₃. El producto en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con 5-10% de MeOH en DCM. El producto todavía tenía una leve absorción de UV a 254 nm y 280 nm. Se obtuvo un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 24,5 g (64%).

CL/EM: T_R = 1,27 minutos, EM: 255 (M+H).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), 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).

Compuesto intermedio (xvi)

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

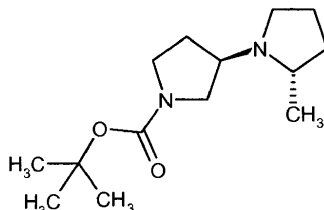


Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster *terc*-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster *terc*-butílico de ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidin-1-carboxílico con R-(-)-2-metilpiperidina (obtenida de Advanced Asymmetrics). CL/EM: T_R = 1,05 minutos, EM: 255 (M+H).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), 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).

Compuesto intermedio (xvii)

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



5

Se disolvieron éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-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_3CN anhidro (65 mL). A esta solución incolora se le añadió K_2CO_3 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. El análisis por TLC (MeOH al 3% en DCM para material de partida, MeOH al 7,5% en DCM para producto) mostró 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.

10

La suspensión se concentró a sequedad. El residuo se recogió en agua (25 ml) y DCM (80 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato sódico (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron (carbonato potásico anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (70 g) en Analogix, eluyendo 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. CL/EM: $T_R = 1,14$ minutos, MS: 255 (M+H).

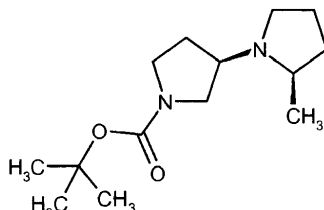
15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), 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).

20

Compuesto intermedio (xviii)

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



25

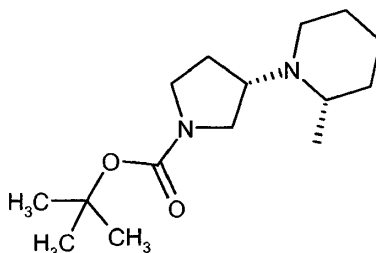
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico y R-(-)-2-metilpiperidina (obtenida de Advanced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

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), 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).

30

Compuesto intermedio (xix)

Éster terc-butílico de ácido (S)-3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidin-1-carboxílico

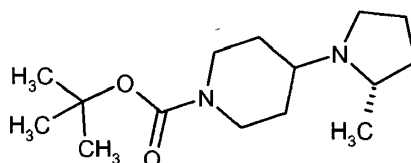


Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxílico (5 g) con (S)-2-Metil-piperidina para obtener 1,50g (38% de rendimiento) del producto en forma de un aceite beis.

5 CL/EM: $T_R = 1,95$ minutos. MS: 269.

Compuesto intermedio (xx)

Éster terc-butílico de ácido 4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-carboxílico

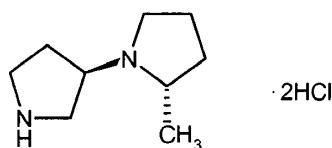


10 Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 4-(Tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico con (S)-(-)-2-metilpiperindina para obtener 2,60 g (97% de rendimiento) del producto en forma de un aceite amarillo pálido.

CL/EM: $T_R = 2,13$ minutos. MS: 269.

Compuesto intermedio (xxi)

15 **Dihidrocloreto de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo**

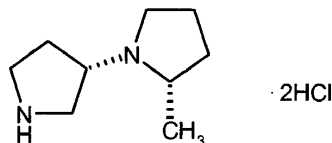


20 Se trató éster terc-butílico de ácido 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (7,91 g, 31,14 mmol) con 28,8 mL de HCl en dioxano a 0°C. La solución se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche. Los análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) y LC/MS no detectaron el material de partida. Se pasó N₂ por la solución con agitación. La 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 obtener el compuesto del título como un goma higroscópica muy gruesa (sal 2HCl, hidratada - composición exacta desconocida), 8,07 g (□100 %). MS: 155 (M+H).

¹H RMN: (D₂O, 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).

25 **Compuesto intermedio (xxii)**

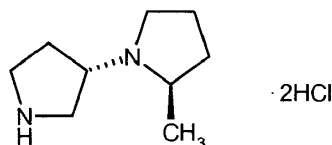
Dihidrocloreto de (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



30 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 solución 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 N₂ por el matraz agitando durante 1 hora. La descarga se pasó por una solución de KOH para absorber el HCl. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 29 g de una goma beis higroscópica.

CL/EM: $T_R = 0,37$ minutos, EM: 155 (M+H).

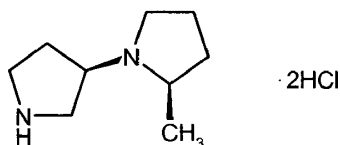
35 ¹H RMN: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz,3H)

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

5 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.

MS: 155 (M+H).

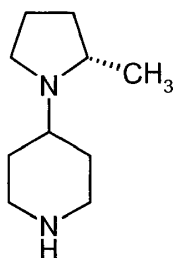
¹H RMN: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H).

10 Compuesto intermedio (xxiv)**Hidrocloruro de (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo**

15 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).

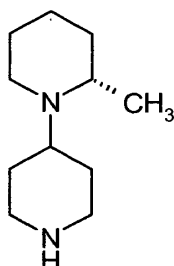
¹H RMN: (D₂O, 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s ancho, 1H), 9,1 (s ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4 (d, 6,0 Hz, 3H)

Compuesto intermedio (xxv)**20 4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidina**

25 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 BOC-4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidina que se sintetizó por condensación de tosilato con (S)-(-)-2-metilpirrolidina para obtener 1,28 g (95% de rendimiento) del producto en forma de un aceite claro.

CL/EM: 3,6 min; MS: 169,17 (M+H)

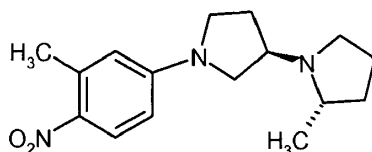
¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ (ppm): 3,12 (2H, m), 2,88 (2H, m), 2,59 (4H, m), 2,02-1,59 (6H, m), 1,59-1,31 (3H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,05 Hz)

Compuesto intermedio (xxvi)**(S)-2-Metil-[1,4']bipiperidinilo**

5 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 BOC-(S)-2-Metil-[1,4']bipiperidinilo, que se sintetizó por condensación del correspondiente tosilato con (S)-(-)-2-metilpiperindina para obtener 1,37 g (94% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite claro.

CL/EM: TR = 3,82 min.; MS: 183 (M+H)

10 ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ (ppm): 3,11 (2H, m), 2,86 (2H, m), 2,58 (4H, m), 2,17 (1H, m), 1,91 (1H, m), 1,66 (5H, m), 1,51-1,20 (4H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,23 Hz)

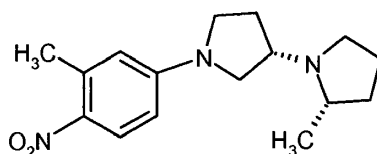
Compuesto intermedio (xxvii)**(2S,3'R)-2-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo**

15 Se disolvió 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo (0,23 g, 1,2 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) en un matraz. A esta solución se le añadió 5-fluoro-2-nitrotolueno (223 mg, 1,44 mmol), seguido de carbonato potásico en polvo anhidro (662 mg, 4,8 mmol). La suspensión se calentó en un baño de aceite hasta 85°C durante 4 h, momento en que se consumió el material de partida según se determinó mediante análisis por TLC (MeOH al 5% en DCM) y LC/MS. MS: 290 (pico base).

20 A la suspensión se le añadieron 2 ml de agua y 5 ml de DCM. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (10 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato sódico (5 ml) y salmuera (5 ml x 2), se secaron (carbonato potásico anhidro), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 5% en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo después del secado, 5,47 g (100%). CL/EM: TR = 1,38 minutos, MS: 290 (M+H).

25 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,10 (d, 9,1 Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,4 Hz, 1H), 3,654 (m, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,99 (dt, 3,7 Hz, 8,8 Hz, 1H), 2,84 (sextuplete, 6,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (c, 8,1 Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2 Hz, 3H).

30 Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPamina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: TR = 10,92 min; ee 99%

Compuesto intermedio (xxviii)**2-(2S)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo**

35 Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al de arriba, condensando 2(2S)-metil-[1,3'(3S)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno.

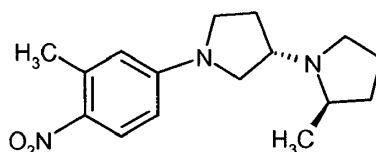
CL/EM: $T_R = 1,43$ minutos, MS: 290 (M+H).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,2 Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 3,00-2,78 (dt, 3,5 Hz, 8,8 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2 Hz, 3H).

- 5 Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPAmina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados utilizados fueron los siguientes: $T_R = 8,16$ min; 100% de ee.

Compuesto intermedio (xxix)

2-(2R)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo



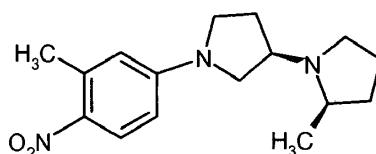
- 10 Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al de arriba, condensando 2(2R)-metil-[1,3'(3S)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. CL/EM: $T_R = 1,41$ minutos, MS: 290 (M+H).

- 15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9,1 Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,4 Hz, 1H), 3,654 (m, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,99 (dt, 3,7 Hz, 8,8 Hz, 1H), 2,84 (sextuplete, 6,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (c, 8,1 Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2 Hz, 3H).

Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPAmina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados utilizados fueron los siguientes: $T_R = 11,93$ min; 100% de ee.

Compuesto intermedio (xxx)

- 20 **2-(2R)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo**



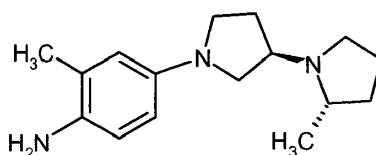
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al de arriba, condensando 2(2R)-metil-[1,3'(3R)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. CL/EM: $T_R = 1,43$ minutos, MS: 290 (M+H).

- 25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,2 Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 3,00-2,78 (dt, 3,5 Hz, 8,8 Hz, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,45 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2 Hz, 3H).

Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: isopropanol isocrático al 100% con 5 ml/min de IPAmina al 0,5%, presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados utilizados fueron los siguientes: $T_R = 8,95$ min; 100% de ee.

- 30 **Compuesto intermedio (xxxi)**

2-Metil-4-(2-(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina

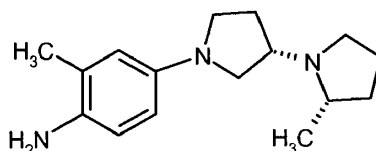


- 35 Se desgasificó una solución de 2-(2S)-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo (2,02 g, 6,98 mmol) en MeOH (40 ml) y se introdujo nitrógeno. A esta solución se le añadió Pd-C (al 10%, 0,2 g). Esta mezcla se agitó en una atmósfera de H_2 a ta durante 4 h. Los análisis por TLC (MeOH al 10% en DCM) y LC/MS mostraron que la reacción se había completado y se detectó el producto por MS a 261. La mezcla se pasó por un lecho corto de Celite y se aclaró con metanol. Se concentró el filtrado a sequedad y se secó adicionalmente para proporcionar el

compuesto del título en forma de un líquido de color pardo rojizo después del secado a alto vacío, 1,81 g (100%). CL/EM: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Fr.

Compuesto intermedio (xxxii)

2-Metil-4-(2-(2S)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina

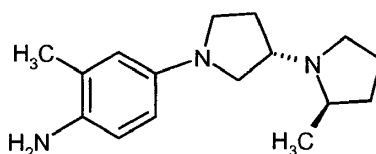


5

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xxiii) por hidrogenación de 2-(2S)Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo. CL/EM: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Fr.

Compuesto intermedio (xxxiii)

2-Metil-4-(2-(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina

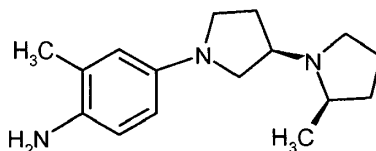


10

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xxiii) por hidrogenación de 2-(2R)-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo. CL/EM: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): Fr = 0,3.

Compuesto intermedio (xxxiv)

2-Metil-4-(2(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina

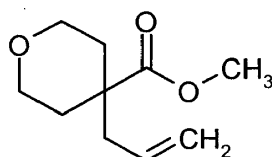


15

El compuesto del título se preparó de una manera sustancialmente igual a la del intermedio (xxiii) por hidrogenación de 2-(2R)-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo. CL/EM: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): Rf = 0,3.

Compuesto intermedio (xxxv)

Éster metílico de ácido 4-alil-tetrahidro-piran-4-carboxílico



20

En un matraz con fondo redondo de 250 ml se pesaron 6,1g (60 mmol) de diisopropilamina y se disolvieron en THF (100 mL). Esta solución se enfrió hasta -78°C . A esto se le añadieron 37,5 ml de butil-litio 1,6 M en hexano, se agitó durante 15 min, se calentó hasta 0°C durante 20 min y se volvió a enfriar hasta -78°C .

A esto se le añadió éster metílico de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (7,2g, 50 mmol) en THF (10 mL). Prácticamente no hubo cambio de color (un poco claro). Esto se agitó a -78°C durante 45 min. Luego se añadió con cánula una mezcla de 5g de HMPA y 10,92 g de yoduro de alilo. Cuando ya se había completado 90% de la adición, se formó súbitamente un precipitado blanco. Esta mezcla se agitó a -78°C durante 20 min, luego se eliminó el baño de hielo seco y se siguió agitando para permitir que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 30 min. Cuando se disolvió el precipitado, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y éter (50 ml). Las dos capas se separaron; la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (K_2CO_3), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 8,75 g (95% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un líquido amarillo.

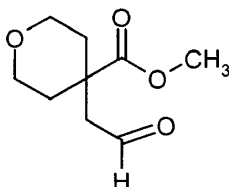
30

LCMS T_R = 2,70 min.; MS 185 (M + H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 5,55 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,85 (dt, 3.9Hz, 12,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (dt, 2,4Hz, 11,4Hz, 2H), 2,30 (d, 7,5 Hz, 2H), 2,09 (m 2H), 1,54 (m, 2H).

Compuesto intermedio (xxxvi)

Éster metílico del ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



5

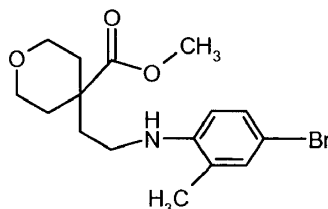
Se disolvió éster metílico de ácido 4-alil-tetrahidro-piran-4-carboxílico (11g, 59,78 mmol) en iPrOH (300 mL). A esto se le añadió una solución acuosa de NaIO_4 (28 g, 130,4 mmol, 2,18 equiv.) en agua (300 mL), seguida de la adición de OsO_4 (50 mg, cristales, en una porción) a T.A. La disolución se agitó con un agitador mecánico a t.a. (baño de agua). Después de 30 min, se formó un producto turbio y lechoso. Se siguió agitando durante 4 h. La TLC (MeOH al 1% en DCM y MeOH al 5% en DCM) no detectó material de partida. Se tomó una alícuota y se disolvió en CDCl_3 para realizar la NMR, no hubo pico de alqueno en la muestra. Se consideró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Se añadió más agua para disolver el sólido, lo que proporcionó una disolución transparente. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron hasta sequedad para obtener un líquido. Se sometió el líquido a una destilación con presión reducida para eliminar el isopropanol. El líquido restante se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g, se eluyó con MeOH en DCM: 0% 0-5 min; 5-10% 5-25 min. 10-12% 25-60 min. Nota: el producto no se activa con UV. Se empleó visualización con anisaldehído. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron para proveer un líquido 6,6 g (60% de rendimiento) del compuesto del título.

20 CL/EM: TR = 1,26 min.; MS: 187(M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 3,85 (dt, 3,9Hz, 12,0Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (dt, 2,4Hz, 11,4Hz, 2H), 2,30 (d, 7,5Hz, 2H), 2,09 (m 2H), 1,54 (m, 2H).

Compuesto intermedio (xxxvii)

Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

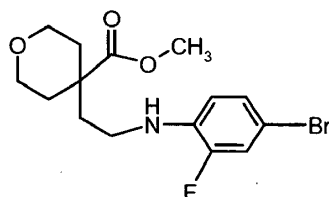


25

Se disolvió 2-metil-4-bromo-anilina (1,20g, 6,45 mmol) en DCE (30 mL); a esta solución se le transfirió una solución de éster metílico de ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,20 g, 6,44 mmol en DCE (30 mL). El matraz se sumergió en un baño de agua a TA. A esta solución clara se le añadió luego ácido acético (1,2 g, 20 mmol, 3,1 equiv), seguido de la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en polvo (24,1 g, 19,3 mmol, 3 equiv. en 2 porciones bajo N_2 a TA. La suspensión lechosa, amarillenta se agitó a TA durante una noche. La LC/MS demostró m/z 356/358 a t = 3,955 min. junto con una pequeña cantidad de material de partida de anilina a 2,078 (186/188). No se detectó producto dialquilado (MW 526,47). La TLC (5% de MeOH en DCM) no mostró aldehído como material de partida, sino anilina. La reacción se diluyó con DCM (30 mL), se enfrió hasta un baño de agua con hielo y se inactivó con una solución acuosa de 10 mL de NH_4OH conc. (7,45M) en 30 mL de agua. (2 M de NH_4OH). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml x 2). Los extractos DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (20 mL) y salmuera (20 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 (0-5% B: 0-4 min; 5-15% B 4-13 min; 20% B: 13-25 min (B es MeOH al 10% en DCM) para obtener 2,00g (87%) del compuesto del título en forma de un aceite.

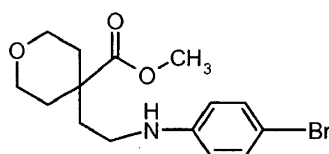
35 CL/EM: TR = 3,29 min.; MS: 356 (M+H).

40 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,20 (dd, 2,3Hz, 8,4Hz, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 6,42 (d, 8,4Hz, 1 H), 3,86 (dt, 3,6Hz, 11,7Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (dt, 2,4Hz, 11,4Hz, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,17 (m, 1 H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (t, 7,5Hz, 3H), 1,58 (m, 2H).

Compuesto intermedio (xxxviii)**Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

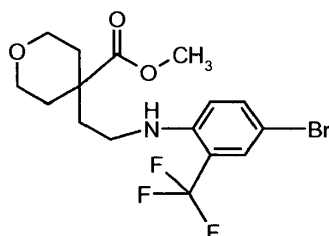
- 5 Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,4 g (85% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color tostado.

CL/EM: TR = 1,05 min.; MS: 360 (M+H)

Intermedio (xxxix)**Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

- 10 Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,32 g (85% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color tostado.

CL/EM: TR = 1,0 min.; MS: 342 (M+H)

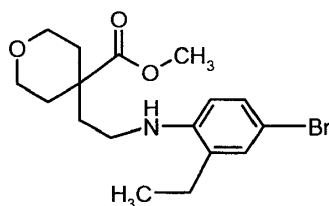
Intermedio (xxxx)**Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

- 15 Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,66 g (89% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color pardo.

CL/EM: TR = 1,12 min.; MS: 410 (M+H)

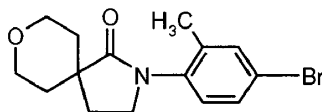
Intermedio (xxxxi)

- 20 **Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-etil-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**



Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,39 g (82% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color pardo.

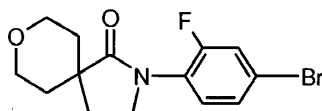
CL/EM: TR = 1,10 min.; MS: 370 (M+H)

Intermedio (xxxxii)**2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

5 A una solución clara de éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenil-amino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (2g, 5,6 mmol) en THF (80 mL) se le añadió una solución de t-butoxido de potasio (1M en THF), 2,5 mL (2,5 mmol, 0,45 equiv.) a TA (baño de agua a TA). La solución 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 324/326 (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 proveer 1,79g (98% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido blanco.

CL/EM: TR = 3,27 min.; MS: 324 (M+H).

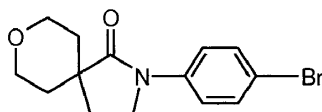
¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,42 (d, 2,1 Hz, 1 H), 7,36 (dd, 2,1 Hz, 8,4Hz, 1 H), 7,00 (d, 8,4Hz, 1 H), 4,06 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,61 (m, 4H), 2,21 (t, 6,9Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

15 Intermedio (xxxxiii)**2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

Este intermedio se sintetiza del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,40 g del éster para obtener 590 mg (46% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

20 CL/EM: TR = 3,25 min.; MS: 328 (M+H).

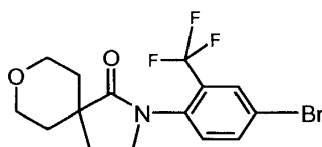
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,34 (3H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,76 (2H, t, J = 6,96 Hz), 3,60 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 6,96 Hz), 2,08 (2H, m), 1,51 (2H, d, J = 13,56 Hz).

Intermedio (xxxxiv)**2-(4-Bromo-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

25 Este intermedio se sintetiza esencialmente del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,32 g del éster para obtener 760 mg (63% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

CL/EM: TR = 3,42 min.; MS: 310 (M+H).

30 ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ: 7,46 (2H, m), 7,57 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6,78 Hz), 3,58 (2H, td, J = 10,81, 2,57 Hz), 2,17 (2H, t, J = 6,96 Hz), 2,08 (2H, m), 1,46 (2H, d, J = 13,56 Hz).

Intermedio (xxxxv)**2-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

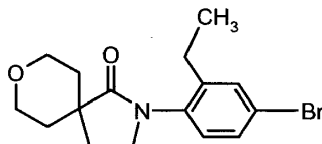
35 Este intermedio se sintetiza esencialmente del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,66 g del éster para obtener 840 mg (55% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

CL/EM: TR = 3,45 min.; MS: 378 (M+H).

^1H NMR (300 MHz CDCl₃) δ : 7,87 (1 H, d, J = 2,20 Hz), 7,74 (1 H, dd, J = 8,43, 1,83 Hz), 7,15 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,40 Hz), 3,63 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 6,96 Hz), 2,08 (2H, m), 1,51 (2H, d, J = 13,75 Hz).

Intermedio (xxxxvi)

5 **2-(4-Bromo-2-etil-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**



Intermedio (xxxxvii)

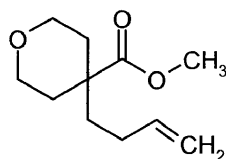
Este intermedio se sintetiza esencialmente del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,39 g del éster para obtener 560 mg (55% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

10 MS: 338.08 (M+H).

^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,45 (1 H, d, J = 2,20 Hz), 7,35 (1 H, dd, J = 8,43, 2,20 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 4,04 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,62 (4H, m), 2,51 (2H, q, J = 7,51 Hz), 2,21 (2H, t, J = 6,96 Hz), 1,49 (2H, d, 13,38 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,51 Hz).

Intermedio (xxxxviii)

15 **Éster metílico del ácido 4-but-3-enil-tetrahidro-piran-4-carboxílico**



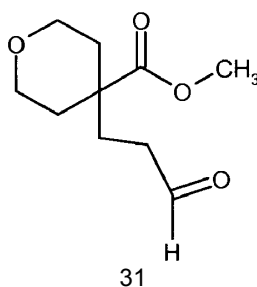
En un matraz con fondo redondo de 250 ml se pesaron 6,1 g (60 mmol) de diisopropilamina y se disolvieron en THF. Esta solución se enfrió hasta -78°C. A esta se le añadieron 24 ml de butil-litio 2 M en hexano y se agitó durante 15 min, se calentó hasta 0°C durante 20 min y se volvió a enfriar hasta -78°C. A esto se le añadió éster metílico de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (7,2g, 50 mmol) en THF (10 mL). Prácticamente no hubo cambio de color (un poco claro). Esto se agitó a -78 °C durante 45 min. Luego se añadió con cánula una mezcla de 5g de HMPA y bromo-buteno (8,78g, 65 mmol) a -78°C. No se observó ningún cambio. Se añadió aproximadamente la mitad y se eliminó el baño de acetona y hielo. Cuando la adición se había completado, se sumergió el matraz en un baño de agua con hielo y se agitó durante 20 min; luego a TA durante 2h. La TLC (EtOAc/Heptano 1:1, visualización con paraldehído) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y éter (50 ml). Las dos capas se separaron; la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 10,4 g (87%) del producto del título en forma de un líquido levemente amarillo. El material es lo suficientemente puro como para usarse en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 CL/EM: TR = 3,07 min.; MS: 199 (M+H).

NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 5,78 (ddt, 8,4 Hz, 11,7Hz, 6,6 Hz, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,90 (dt, 3,9 Hz, 11,7Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (dt, 2,6 Hz, 11,7 Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,58 (m, 4H).

Intermedio (xxxxix)

Éster metílico del ácido 4-(3-oxo-propil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



35

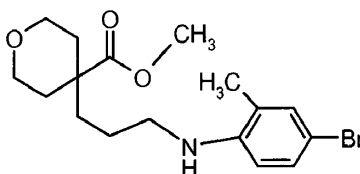
Se disolvió el éster metílico del ácido 4-but-3-enil-tetrahidro-piran-4-carboxílico (6 g, 30 mmol) en iPrOH (150 ml). A esto se le añadió una solución acuosa de NaIO₄ (14 g, 65,2 mmol, 2,18 equiv.) en agua (150 mL), seguida de la adición de OsO₄ (25 mg, cristales, en una porción) a T.A. La disolución se agitó con un agitador mecánico a t.a. (baño de agua). Después de 30 min, se formó un producto turbio y lechoso. Se siguió agitando durante 4 h. La TLC (MeOH al 1% en DCM y MeOH al 5% en DCM) no detectó material de partida. Se tomó una alícuota y se disolvió en CDCl₃ para realizar la NMR, no hubo pico de alqueno en la muestra. Se consideró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Se añadió más agua para disolver el sólido, lo que proporcionó una disolución transparente. 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, se eluyó con EtOAc al 50% en heptano. Nota: el producto no se activa con UV. Se empleó visualización con anisaldehído. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron para proporcionar 5,62 g (94% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un líquido.

CL/EM: TR = 2,10 min.; MS: 201 (M+H).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 9,74 (m, 1H), 3,86 (dt, 3,6 Hz, 11,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (dt, 2,3 Hz, 11,7 Hz, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Intermedio (D)

Éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

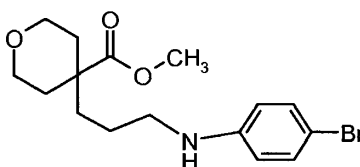


Se disolvió 2-metil-4-bromo-anilina (930 mg, 5 mmol) en DCE (50 mL); a esta solución se la transfirió a una solución de éster metílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,0 g, 5 mmol) en DCE (50 mL). El matraz se sumergió en un baño de agua a TA. A esta solución clara se le añadió luego ácido acético (930 mg, 15,5 mmol, 3,1 equiv), seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ en polvo (3,18 g, 15 mmol, 3 equiv. en 1 porción bajo N₂ a TA. La suspensión lechosa, amarillenta se agitó a TA durante una noche. La LC/MS demostró m/z 372/370 a t = 3,872 min. junto con una pequeña cantidad de material de partida anilina (MS: 186/188). La TLC (5% de MeOH en DCM) no mostró aldehído como material de partida, sino anilina. La reacción se diluyó con DCM (100 mL), se enfrió hasta un baño de agua con hielo y se inactivó con una solución acuosa de 5 mL de NH₄OH conc. (7,45M) en 150 mL de agua. (2 M de NH₄OH). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml x 2). 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 25 g, se eluyó con DCM para eluir la anilina; MeOH al 2,5% en DCM para obtener 0,85g (46%) del compuesto del título en forma de un aceite.

CL/EM: TR = 3,872 min.; MS: 372/370 (M+H).

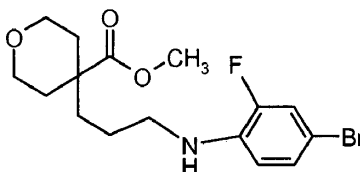
Intermedio (Di)

Éster metílico del ácido 4-[3-(4-bromo-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



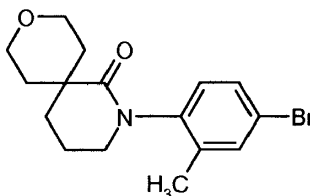
Este intermedio se sintetizó esencialmente en el mismo modo que anteriormente para obtener 0,74 g (42% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite.

CL/EM: TR = 3,382 min.; MS: 356/358 (M+H).

Intermedio (Dii)**Éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico**

5 Este intermedio se sintetizó esencialmente en el mismo modo que anteriormente para obtener 0,62 g (33% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite.

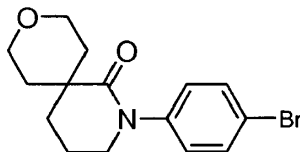
CL/EM: TR = 4,253 min.; MS: 374/376 (M+H).

Intermedio (Diii)**2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona**

10 A una solución clara de éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (0,85g, 2,3 mmol) en THF (25 mL) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, ~ 100 mg) y se elevó la temperatura de reacción hasta 50°C (externa) por 2 h. La TLC (MeOH al 2,5% en DCM para material de partida, MeOH al 5% en DCM para producto) demostró que la reacción se había completado. La LC/MS detectó el pico de producto. La
15 reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, se diluyó con 25 mL de acetato de etilo y se inactivó con 10 mL de agua. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera y se concentraron en un evaporador rotatorio para proveer un producto bruto en forma de un sólido levemente amarillo. Este material se cargó a una columna de gel de sílice de 25 g, se eluyó con DCM y MeOH al 5% en DCM para obtener 0,81g (95% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

20 CL/EM: TR = 3,03 min.; MS: 338/340 (M+H).

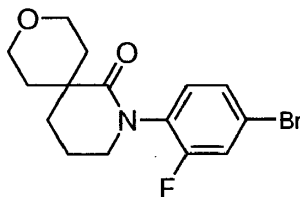
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,35 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,75-3,52 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,98-2,10 (m, 4H), 1,53 (m, 2H).

Intermedio (Div)**2-(4-Bromo-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona**

25 A una solución clara de éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (0,74 g, 2,08 mmol) en THF (25 mL) se le añadió una solución de 1,0 mL de t-butoxido de potasio (1M en THF) a TA (baño de agua a TA). La solución clara se tornó algo turbia. Después de 15 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. La reacción se enfrió
30 en un baño de agua con hielo, se diluyó con 25 mL de acetato de etilo y se inactivó con 10 mL de agua. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera y se concentraron en un evaporador rotatorio para proveer un producto bruto en forma de un sólido levemente amarillo. Este material se cargó a una columna de gel de sílice de 25 g, se eluyó con DCM y MeOH al 5% en DCM para obtener 0,64g (86% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

35 CL/EM: TR = 2,91 min.; MS: 324/326 (M+H).

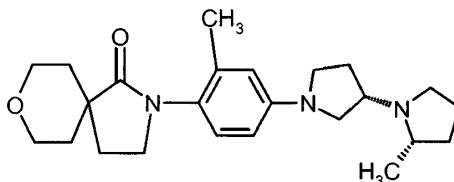
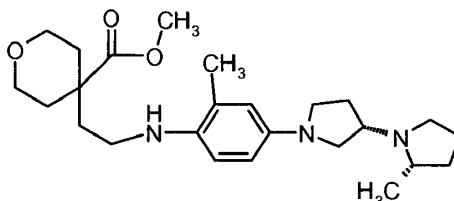
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,50 (d, 9,3Hz, 2H), 7,11 (d, 9,3Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (bs, 4H), 1,52 (m, 2H).

Intermedio (Dv)**2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona**

5 Este intermedio se sintetizó prácticamente en el mismo modo que anteriormente para obtener 0,53 g (85% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

CL/EM: TR = 3,01 min.; MS: 342/344 (M+H).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,31 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 3,94 (bs, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,56 (bs, 2H), 2,22 (bs, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,56 (m, 3H).

Ejemplo 1**10 2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona****Método A: Etapa 1****Éster metílico de ácido 4-[2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-etil]-tetrahidropiran-4-carboxílico**

15 Se disolvió 2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina (4,56 mmol) en DCE (20 mL); a esta solución se le transfirió una solución de éster metílico de ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahidropiran-4-carboxílico (0,85 g, 4,56 mmol en DCE (50 mL). A esta solución clara se le añadió luego ácido acético (0,86g, 14,3 mmol, 3,1 equiv), seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ en polvo (CSN: 56553-60-7, pm=211,94): 2,9 g, 13,6 mmol, 3 equiv.) en una porción bajo N₂ a TA. La solución lechosa, amarillenta se agitó a TA durante una noche. La LC/MS mostró m/z 429,35/430,40 a t = 2,123 min. La TLC (5% de NH₃ 7N/MeOH en DCM) no mostró material de partida. La reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se inactivó con 30 ml de NH₄OH conc. en 70 ml de agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (10 ml x 2). Los extractos DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (15 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 25 g (0-20%, 0-4 min; 20-40: 4-13 min; 40%: 13-25 min (A es % de NH₃ 7N/MeOH en DCM) para obtener 1,17g (60%) del compuesto del título en forma de un aceite.

LC T_R = 2,72 min.; MS 430

30 ¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,56 (d, 9,3Hz, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,53-3,41 (m, 3H), 3,35-2,88 (m, 8H), 2,76 (sextete, 6,0Hz, 1 H), 2,50 (q, 8,4Hz, 1H), 2,19-1,87 (m, 10H), 1,85-1,41 (m, 5H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Etapa 2

A una disolución transparente de éster metílico de ácido 4-[2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-etil]-tetrahidropiran-4-carboxílico (0,79g, 1,84 mmol) en THF (70 mL) se le añadió una solución de t-butóxido de potasio (1M en THF) 1mL (2mL, 2 mmol, 1,1 equiv.) a TA. La solución clara se tornó algo turbia.

Después de 15 min, la TLC (5% de NH₃ 7N/MeOH en DCM) demostró que la reacción se había completado (de punto a punto), la LC/MS detectó el pico de producto de 398 (t = 2,491 min) con indicios del pico de material de partida de 430/429. Se siguió agitando durante 45 min más y se completó la reacción por LC/MS. Las mezclas de reacción se inactivaron por dilución con DCM (20 mL) y agua (10 mL), y bicarbonato sódico (5 mL). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron en un evaporador rotatorio para proveer un producto bruto prácticamente puro. Este material se disolvió en DCM (1 mL), se cargó a una columna de gel de sílice de 25 g, se eluyó con A en DCM: 0-40%, 0-4 min; 40-50 4-13 min; 50-70 13-25 min (A es % de NH₃ 7N/MeOH en DCM) para obtener 0,92g (85%) del compuesto puro 10. LC/MS 100% puro, MS 398.

10 Método B

Se disolvió dihidrocloruro de (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo (2HCl.2H₂O, MW 263,18) (5,97g, 22,71 mmol, 1,11 equiv.) en 10 mL de MeOH con la ayuda de sonicación. A la solución se le añadieron 100 mL de DCM. La solución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta solución se le añadió KOH en polvo (3,9 g, 59,02 mmol, 2,6 equiv. a la sal de amina) agitando en N₂. La agitación se continuó durante 1 h. Se añadieron 2 g de polvo de K₂CO₃ con agitación para formar una suspensión fina. La suspensión se filtró con una almohadilla Celite, se enjuagó con DCM hasta que no lixivió amina por TLC (MeOH al 20% en DCM, visualización con anisaldehído, mancha blanca justo encima del origen). La solución se concentró hasta sequedad; el residuo se secó adicionalmente en alto vacío, agitando durante 1h, se redisolvió en 50 mL de tolueno anhidro y así estuvo listo para usar.

Un matraz de 250 ml con fondo redondo, equipado con una varilla agitadora, se cargó con Pd₂(dba)₃ (186 mg, 0,2036 mmol, 0,01 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiopropilbifenilo 1 (485 mg, 1,018 mmol, 0,05 equiv.), 2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (6,6 g, 20,36 mmol, 1 equiv.) y t-butóxido de sodio (4,891 g, 50,9 mmol, 2,5 equiv.). El matraz se desgaseó y se volvió a llenar con tres ciclos de N₂. Se introdujeron 100 mL de tolueno anhidro y la solución roja se agitó durante 2 min a TA, luego se introdujo con cánula la amina (22,71 mmol, 1,11 equiv., obtenida de arriba) en tolueno al matraz. Se vació el matraz y se volvió a llenar con N₂. La reacción se calentó en un baño de aceite con una temperatura fija de 90 °C durante 2,5 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 100 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 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 80 g en Analogix. Gradiente: B%/tiempo: 0/ 0-10 min; 0-50%/10-15 min; 50-90%/15 - 60 min (A= DCM; B = 5% de NH₃ 7N en MeOH en DCM) para obtener 6,6 g (82%) del compuesto del título en forma de un semisólido gomoso. El material se recrystalizó a partir de MTBE y DCM para obtener un sólido cristalino incoloro.

P.f. 135,5 °C.

Análisis elemental: C 72,51% H 8,87% N 10,57%

Encontrado: C 72,51%, H 9,07%, N 10,65%

35 LCMS T_R = 1,96 min.; MS: 398 (M+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,94 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 2,6Hz, 9,0Hz, 1H), 2,76 (sextete, 6,3Hz, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

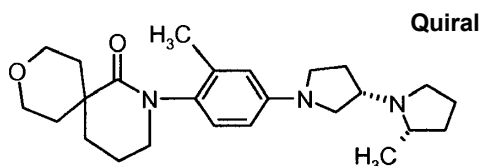
Rotación óptica: [α]_D = + 27,2° (c 0,5, MeOH)

40 Pureza quiral: 99,9% (HPLC quiral).

El producto del Método A y el Método B coincidieron exactamente uno con el otro en NMR, LCMS y Rotación.

Ejemplo 2

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



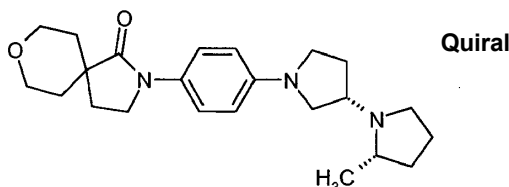
45 Se sintetizó el compuesto del título a partir del Método A.

CL/EM: TR = 1,98 min.; MS: 412 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,93 (d, 9,3Hz, 1 H), 6,39 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,75-3,14 (m, 9H), 3,01 (m, 1 H), 2,76 (m, 1 H), 2,53 (q, 8.4Hz, 1 H), 2,31-2,10 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,96 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,13 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 3

5 2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



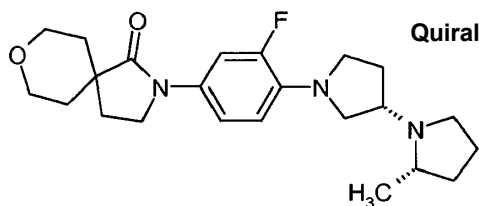
Este compuesto se sintetizó a partir del Método A.

CL/EM: TR = 1,9 min.; MS: 384 (M+H).

10 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,45 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 4H), 3,61-3,53 (m, 4H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,97-2,93 (m, 1 H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 8H), 1,82-1,70 (m, 1 H), 1,40 (d, 3H).

Ejemplo 4

15 2-[3-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método A, Ejemplo 1, y empleando los correspondientes materiales de partida.

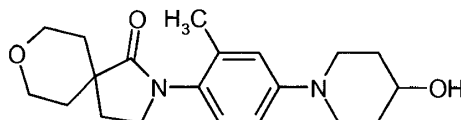
CL/EM: TR = 2,36 min.; MS: 402 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,54 (dd, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,68 (t, 1 H), 4,05-3,99 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 4H), 3,65-3,45 (m, 6H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,92 (q, 1 H), 2,23-1,99 (m, 10H), 1,80-1,71 (m, 1 H), 1,36 (d, 3H).

20 Ejemplo 5

2-[2-Metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

Etapa 1: 2-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

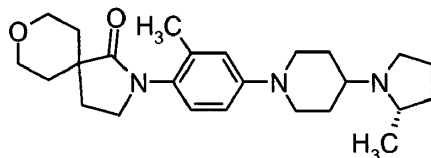


25 Un matraz de 25 ml con fondo redondo, que contiene una varilla agitadora, se cargó con $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,01 equiv., 0,0154 mmol, 14 mg.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo 1 (0,05 equiv., 0,077 mmol, 36,7 mg), 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-8-oxa-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,50 g, 1,54 mmol, 1 equiv.), t-butóxido de sodio (2,5 equiv., 3,85 mmol, 370 mg.) y piperidin-4-ol (1,5 equiv., 2,3 mmol, 234 mg). Se tapó el vial con un tapón de goma, se sometió a vacío y se volvió a llenar con N_2 . A este vial se le introdujeron 8 mL de tolueno anhidro. La reacción se calentó en un baño de aceite con una temperatura fija de 90 °C durante 2 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (2 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (3 x 10 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por una columna de gel de sílice para producir 75,1 mg (14% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro tras reposar.

35 CL/EM: TR = 1,42 min.; MS: 345 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,99 (d, 8,4Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,83 (m, 1 H), 3,58 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,17 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,63 (m, 8H).

Etapla 2: 2-[2-Metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



5 Un matraz de fondo redondo, equipado con una varilla agitadora y un tapón, se cargó con cloruro de toluenosulfonilo (2 equiv., 0,47 mmol, 89 mg) y 5 ml de DCM anhidro. A esta solución se le añadió una solución de 2-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (75 mg, 0,21 mmol.), seguida de Et₃N y algunos cristales de DMAP. La solución se agitó en nitrógeno durante una noche entre 0°C y TA. La TLC (MeOH al 5% en DCM para el material de partida y DCM para el producto) demostró que la reacción prácticamente se había completado. La reacción se inactivó por adición de amina soportada por polímero (3,2 mmol/g, 150 mg) y se agitó 30 min. La suspensión se filtró y se enjuagó con DCM. El filtrado se concentró hasta sequedad y se secó adicionalmente en alto vacío durante 1 hora para obtener un tosilato intermedio (MW = 498,65), la LCMS proporcionó 499.

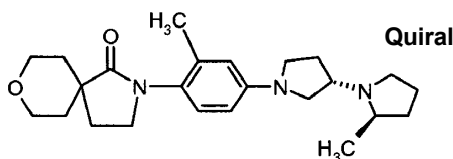
15 El tosilato obtenido anteriormente se disolvió en 3 mL de CH₃CN anhidro. A esta solución se le añadieron 64 mg de (S)-(+)-2-metil pirrolidina y 120 mg de K₂CO₃ en polvo anhidro. La suspensión se calentó en un baño de aceite a una temperatura fija de 80°C durante una noche. Se evaporó el acetonitrilo. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y agua (5 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (2 x 4ml). Los extractos de DCM combinados se extrajeron con HCl 1N (2x5 mL). La solución acuosa se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadieron 10 ml de DCM. La mezcla se convirtió a una base hasta pH 8 y las dos capas se separaron; la capa acuosa se extrajo además con DCM (2x4 mL). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron hasta un residuo. Esto se purificó en una columna de gel de sílice con 5% de NH₃ 7N/MeOH en DCM para obtener 70mg (80% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

CL/EM: TR = 2,24 min.; MS: 412 (M+H)

25 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,98 (d, 8,4Hz, 1 H), 6,77 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,76-3,53 (m, 5H), 2,97-2,51 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,96-1,42 9M, 15H), 1,08 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 6

2-[2-Metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



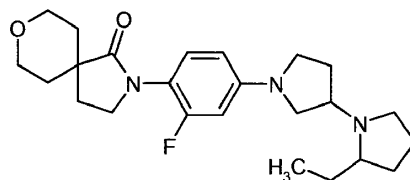
30 El compuesto del título se sintetizó sustancialmente del mismo modo que el Ejemplo 1, Método B, con 46% de rendimiento.

LC T_R = 1,95 min.; MS 398.

35 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ : 6,96 (m, 1 H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,4Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 3,6Hz, 9,0Hz, 1 H), 2,79 (sextete, 6,3Hz, 1 H), 2,56 (q, 8,4Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,98 -1,69 (m, 4H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 7

2-[4-(2-Etil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-fluoro-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



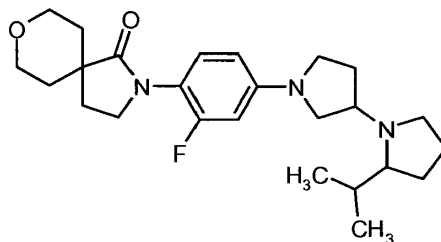
El compuesto del título se sintetizó por el Método B, a partir de 60 mg del bromuro para obtener 22,6 mg (30% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,11 min.; MS 416.

- 5 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,12 (1H, t, J = 9,35 Hz), 6,27 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,66 (2H, t, J = Hz), 3,59 (2H, m), 3,49-3,16 (5H, m), 3,01 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,20-2,03 (7H, m), 1,83-1,61 (3H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,75 Hz), 1,27 (1H, m), 0,90 (3H, td, J = 7,33, 1,83 Hz).

Ejemplo 8

2-[2-Fluoro-4-(2-isopropil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



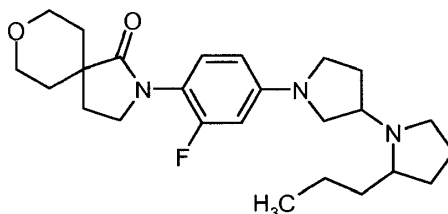
- 10 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 64,1 mg (83% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,15 min.; MS 430.

- 15 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,13 (1H, m), 6,26 (2H, m), 4,04 (2H, dt, J = 11,55, 3,67 Hz), 3,64 (4H, m), 3,38 (2H, m), 3,22 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,48 (2H, m), 2,13 (7H, m), 1,65 (4H, m), 1,50 (3H, m), 0,87 (6H, m).

Ejemplo 9

2-[2-Fluoro-4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



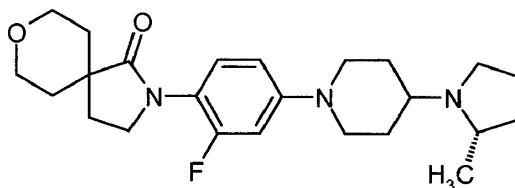
- 20 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 35 mg (45% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,17 min.; MS 430.

- 25 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,12 (1H, t, J = 9,16 Hz), 6,27 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,70-3,54 (4H, m), 3,50-3,18 (5H, m), 3,02 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,11 (7H, m), 1,97-1,68 (2H, m), 1,52 (4H, m), 1,29 (3H, m), 0,94 (3H, m).

Ejemplo 10

2-[2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



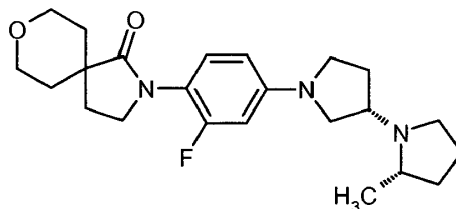
- 30 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 45,8 mg (61% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 1,87 min.; MS 416.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,18 (1H, t, J = 8,98 Hz), 6,66 (2H, m), 4,04 (2H, m), 3,77-3,55 (6H, m), 2,91 (2H, m), 2,73 (2H, m), 2,58 (2H, m), 1,11 (4H, m), 2,01-1,57 (7H, m), 1,50 (3H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,23 Hz).

Ejemplo 11

5 **2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**



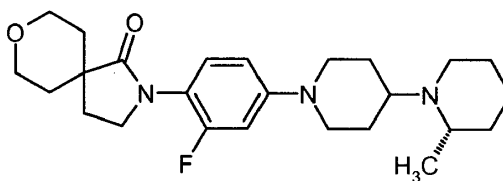
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 42,9 mg (59% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

10 LC T_R = 1,97 min.; MS 402.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,11 (1H, t, 9,16 Hz), 6,27 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,62 (4H, m), 3,48 (1H, t, J = 6,96 Hz), 3,42-3,17 (4H, m), 3,01 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,53 (1H, J = 8,25 Hz), 2,25-1,91 (7H, m), 1,78 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,75 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,23 Hz).

Ejemplo 12

15 **2-[2-Fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**



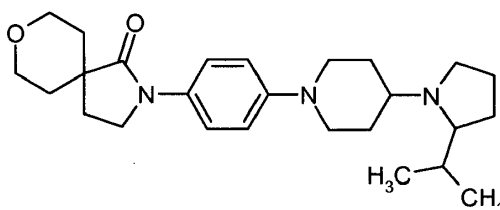
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 24,4 mg (32% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

20 LC T_R = 2,03 min.; MS 430.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,19 (1H, t, J = 9,16 Hz), 6,65 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,76 (1H, m), 3,69 (1H, t, J = 6,96 Hz), 3,59 (2H, m), 3,42-2,93 (2H, m), 2,77 (4H, m), 2,38 (2H, m), 2,22-2,01 (7H, m), 1,97-1,60 (6H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,75), 1,26 (3H, m).

Ejemplo 13

25 **2-[4-[4-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**



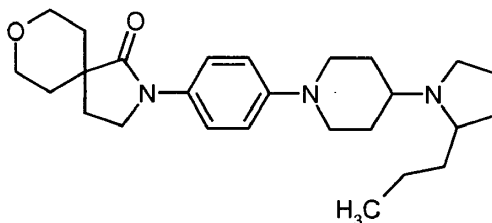
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 60 mg (44% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

30 LC T_R = 2,08 min.; MS 426.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,50 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 9,16$ Hz), 4,02 (2H, dt, $J = 11,55, 4,22$ Hz), 3,76 (2H, t, $J = 6,78$ Hz), 3,69 (2H, m), 3,57 (2H, td, $J = 11,00, 2,57$ Hz), 2,92 (1H, m), 2,77-2,49 (5H, m), 2,17-2,01 (4H, m), 1,89-1,51 (9H, m), 1,44 (2H, d, $J = 13,56$), 0,86 (6H, dd, $J = 16,13, 6,78$ Hz).

Ejemplo 14

5 2-{4-[4-(2-Propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



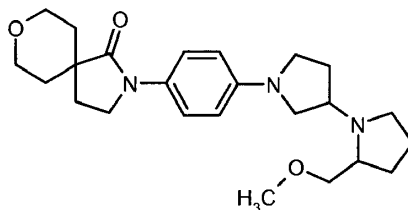
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 75,8 mg (56% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

10 LC $T_R = 2,16$ min.; MS 426.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,50 (2H, d, $J = 8,98$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,98$ Hz), 4,02 (2H, dt, $J = 11,73, 4,03$ Hz), 3,75 (2H, t, $J = 6,78$ Hz), 3,70 (2H, d, $J = 12,28$), 3,58 (2H, td, $J = 11,00, 2,57$ Hz), 2,94 (1 H, m), 2,69 (4H, q, $J = 11,55$ Hz), 2,54 (1 H, q, $J = 8,43$ Hz), 2,17-2,02 (4H, m), 1,96-1,11 (14H, m), 0,93 (3H, t, $J = 6,96$ Hz).

Ejemplo 15

15 2-[4-(2-Metoximetil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



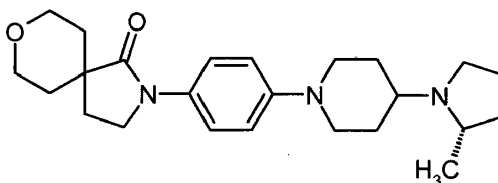
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 75,7 mg (57% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

20 LC $T_R = 1,95$ min.; MS 414.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,44 (2H, d, $J = 8,98$ Hz), 6,53 (2H, d, $J = 8,98$ Hz), 4,03 (2H, dt, $J = 11,73, 4,03$ Hz), 3,74 (2H, t, $J = 6,78$ Hz), 3,58 (2H, m), 3,51-3,16 (10H, m), 3,05 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,30-1,66 (10H, m), 1,45 (2H, d, $J = 13,56$ Hz).

Ejemplo 16

25 2-{4-[4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



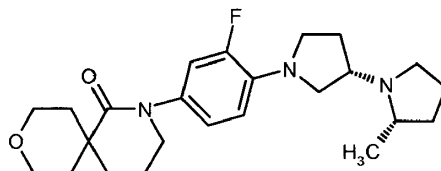
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 69,2 mg (54% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

30 LC $T_R = 1,86$ min.; MS 398.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,50 (2H, d, $J = 8,98$ Hz), 6,93 (2H, d, $J = 8,98$ Hz), 4,02 (2H, dt, $J = 11,73, 4,03$ Hz), 3,75 (2H, t, $J = 6,78$ Hz), 3,69 (2H, d, $J = 12,10$ Hz), 3,57 (2H, td, $J = 8,80, 2,38$ Hz), 2,91 (2H, m), 2,78-2,53 (4H, m), 2,13 (2H, t, $J = 6,78$ Hz), 2,06 (2H, m), 1,98-1,58 (7H, m), 1,44 (3H, d, $J = 12,38$), 1,07 (3H, d, $J = 6,05$ Hz).

Ejemplo 17

5 2-[3-Fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona

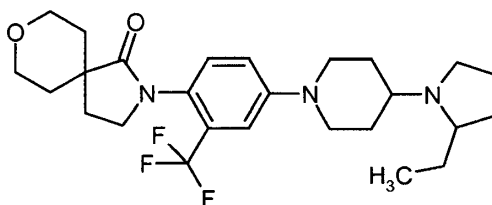


El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 78,9 mg (65% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

10 $\text{LC}_{\text{TR}} = 2,42$ min.; MS 416.

Ejemplo 18

2-[4-[4-(2-Etil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



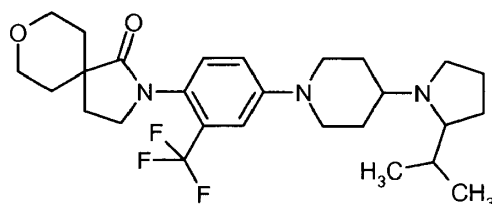
15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 51,4 mg (45% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

$\text{LC}_{\text{TR}} = 2,37$ min.; MS 480.

20 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,18 (1 H, s), 7,07 (2H, m), 4,03 (2H, dt, $J = 11,73, 4,03$ Hz), 3,77 (2H, d, $J = 12,28$ Hz), 3,61 (4H, m), 3,09-2,33 (5H, m), 2,18 (2H, t, $J = 6,78$ Hz), 2,08 (2H, m), 1,96-1,40 (10H, m), 1,32-1,12 (3H, m), 0,88 (3H, t, $J = 7,33$ Hz).

Ejemplo 19

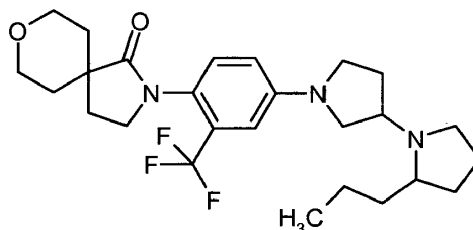
2-[4-[4-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 90 mg (76% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

$\text{LC}_{\text{TR}} = 2,38$ min.; MS 494.

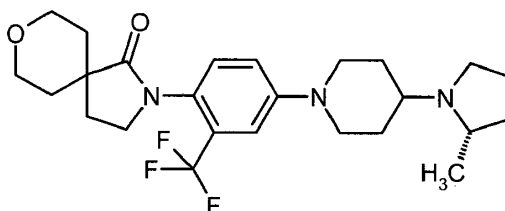
^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,17 (1 H, d, $J = 2,38$ Hz), 7,06 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,61 (4H, m), 3,10-2,47 (5H, m), 2,78 (2H, t, $J = 6,96$ Hz), 2,08 (2H, m), 2,00-1,44 (12H, m), 0,88 (6H, dd $J = 15,95, 6,96$ Hz).

Ejemplo 20**2-[4-(2-Propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 81,3 mg (71% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,44 min.; MS 480.

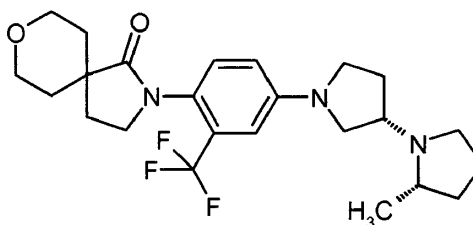
10 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,05 (1 H, d, J = 8,61 Hz), 6,77 (1 H, d, J = 2,75 Hz), 6,65 (1 H, dt, J = 8,61, 2,75 Hz), 4,03 (2H, dt, J = 11,55, 4,22 Hz), 3,59 (3H, m), 3,51-3,20 (4H, m), 2,99 (2H, m), 2,64 (1 H, m), 2,52 (2H, m), 2,21-2,01 (4H, m), 1,97-1,67 (4H, m), 1,60-1,43 (4H, m), 1,41-1,18 (4H, m), 0,94 (3H, m).

Ejemplo 21**2-[4-[4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 107,4 mg (96% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,19 min.; MS 466.

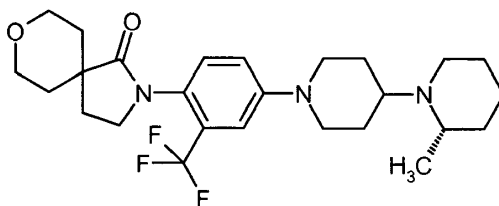
20 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,18 (1 H, s), 7,07 (2H, s), 4,03 (2H, dt, J = 11,55, 4,22 Hz), 3,77 (2H, d, J = 12,46 Hz), 3,61 (4H, m), 2,99-2,53 (6H, m), 2,17 (2H, t, J = 6,78 Hz), 2,08 (2H, m), 2,02-1,56 (7H, m), 1,50 (3H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,23 Hz).

Ejemplo 22**2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 108 mg (100% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,18 min.; MS 452.

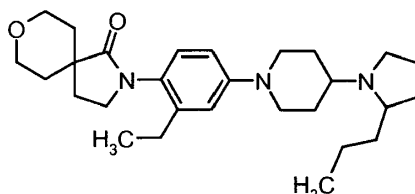
30 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,05 (1 H, d, J = 8,61 Hz), 6,77 (1 H, s), 6,66 (1 H, d, J = 8,61 Hz), 4,02 (2H, m), 3,69-3,21 (9H, m), 3,00 (1 H, m), 2,81 (1 H, m), 2,55 (1 H, q, J = 8,06 Hz), 2,23-1,90 (7H, m), 1,90-1,67 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,93 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,05 Hz).

Ejemplo 23**2-[4-((S)-2-Metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

5 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 33,4 mg (29% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,37 min.; MS 480.

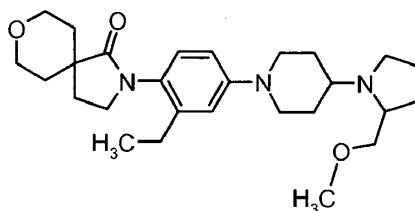
1H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ : 7,17 (1 H, s), 7,06 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,58 (4H, m), 3,04-2,74 (4H, m), 2,61 (2H, m), 2,36-1,88 (8H, m), 1,87-1,21 (8H, m), 1,11 (3H, t, J = 6,23 Hz).

10 Ejemplo 24**2-[2-Etil-4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

15 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 77 mg del bromuro para obtener 84,6 mg (81% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,29 min.; MS 454.

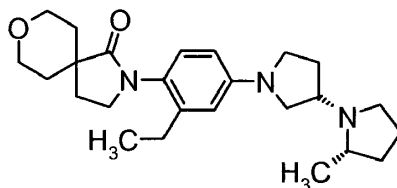
1H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ : 6,95 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,79 (2H, m), 4,04 (2H, dt, J = 11,55, 4,03 Hz), 3,72 (2H, d, J = 10,81 Hz), 3,60 (4H, m), 3,13 (1 H, d, J = 11,55 Hz), 2,94 (1 H, m), 2,81-2,41 (8H, m), 2,22-2,05 (4H, m), 1,96-1,61 (8H, m), 1,49 (2H, m), 1,43-1,22 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,51 Hz), 0,93 (3H, m).

20 Ejemplo 25**2-[2-etil-4-[4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;**

25 El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 77 mg del bromuro para obtener 82,9 mg (81% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 1,97 min.; MS 456.

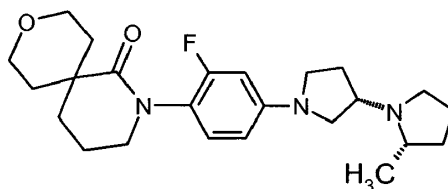
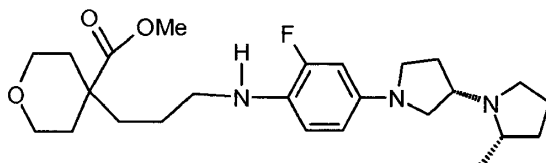
1H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ : 6,96 (1 H, d, J = 8,43 Hz), 6,79 (2H, m), 4,04 (2H, dt, J = 11,55, 3,85 Hz), 3,71 (2H, d, J = 11,91 Hz), 3,60 (4H, m), 3,35 (3H, m), 3,18 (1 H, m), 3,01 (3H, m), 2,81-2,41 (6H, m), 2,15 (4H, m), 2,00-1,43 (10H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,70 Hz).

Ejemplo 26**2-[2-Etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 77 mg del bromuro para obtener 94,1 mg (99% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 1,98 min.; MS 426.

1H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ : 6,93 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 6,40 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,59 (4H, m), 3,40 (1 H, m), 3,27 (3H, m), 3,02 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 2,61-2,42 (3H, m), 2,14 (4H, m), 1,99 (1 H, m), 1,89-1,65 (5H, m), 1,48 (3H, d, J = 12,83 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,23 Hz)

Ejemplo 27**2-[2-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona****Etapa 1: Éster metílico de ácido 4-{3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-propil}-tetrahidropiran-4-carboxílico**

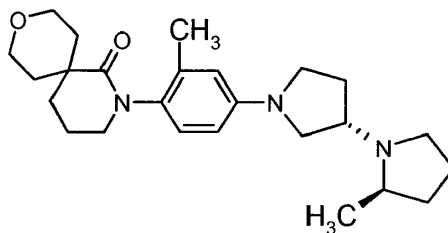
Se disolvió éster metílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-tetrahidropiran-4-carboxílico (135 mg, 0,515 mmol, 1 eq) en 2,4 mL de 1,2-dicloroetano. A esto se le añadió 2-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina (103 mg, 0,515 mmol, 1 eq) en 6,2 mL de 1,2-dicloroetano. A la mezcla combinada se le añadió ácido acético glaciar (96 mg, 1,6 mmol, 3,1 eq) seguido de $NaBH(OAc)_3$ (330 mg, 330 μ mol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se transfirió a un embudo separador y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, MeOH al 6% en CH_2Cl_2 ; 35 ml/min). Esto proporcionó 130 mg (61%) del compuesto del título en forma de un semisólido beis.

Etapa 2

Se disolvió éster metílico de ácido 4-{3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-propil}-tetrahidropiran-4-carboxílico (40 mg, 0,1 mmol, 1 eq) en 2 mL de THF y se enfrió hasta 0°C, momento en que se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-BuLi en heptanos (0,11 mL, 0,17 mmol, 3 eq) y se eliminó el baño de hielo. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se transfirió a un embudo separador y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se purificaron mediante cromatografía en columna con gel de sílice (columna de 40 g, MeOH en CH_2Cl_2 ; 35 ml/min). Esto proporcionó 38 mg (98%) del compuesto del título en forma de una goma blanquecina.

CL/EM: T_R = 1,89 minutos, MS: 416.

1H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ : 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,52 (q, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,13 (d, 6.3Hz, 3H).

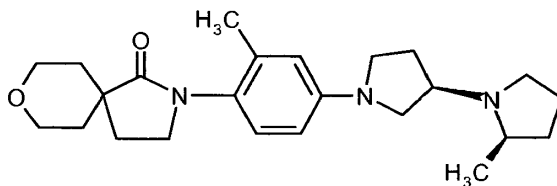
Ejemplo 28**2-[2-Metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona**

5 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 solución se le añadieron 50 mL de DCM. La solución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta solución se le añadió KOH en polvo (0,5 g, 9,5 mmol, 2,6 equiv. a la sal de amina) agitando en N₂. La agitación se continuó durante 1 h. Se añadieron 0,5 g de polvo de K₂CO₃ con agitación para formar una suspensión fina. La suspensión se filtró con una almohadilla Celite, se enjuagó con DCM hasta que no lixivió amina por TLC (MeOH al 20% en DCM, visualización con anisaldehído, mancha blanca justo encima del origen). La solución 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.

15 Un vial de 20 ml, que contiene una varilla agitadora, se cargó con Pd₂(dba)₃ (0,01 equiv., 0,002036 mmol, 2 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo 1 (0,05 equiv., 0,01018 mmol, 4,85 mg.), 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona (1 equiv. 66 mg, 0,2036 mmol) y t-butóxido de sodio (2,5 equiv., 0,509 mmol, 0,4891 g.). El vial se desgaseó y se volvió a llenar con tres ciclos de N₂. Se introdujeron 100 mL de tolueno anhidro y la solución roja se agitó durante 2 min a TA, luego se introdujo con cánula la amina (22,71 mmol, obtenida de arriba) en tolueno al matraz. Se vació el matraz y se volvió a llenar con N₂. La reacción se calentó en un baño de aceite con una temperatura fija de 90 °C durante 2,5 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (2 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice de 10 g, se eluyó con DCM y 5% de NH₃ 7N para obtener el compuesto del título.

CL/EM: T_R = 1,96 minutos, MS: 412

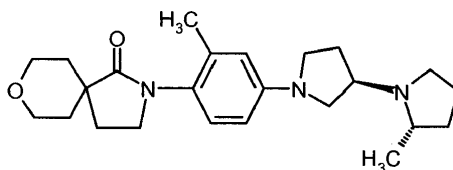
25 ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ: 6,93 (1 H, d, J = 8,25 Hz), 6,40 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,59 (4H, m), 3,40 (1 H, m), 3,27 (3H, m), 3,02 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 2,61-2,42 (3H, m), 2,14 (4H, m), 1,99 (1 H, m), 1,89-1,65 (5H, m), 1,48 (3H, d, J = 12,83 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,23 Hz)

Ejemplo 29**2-[2-Metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

30 El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,95 min.; MS 398.

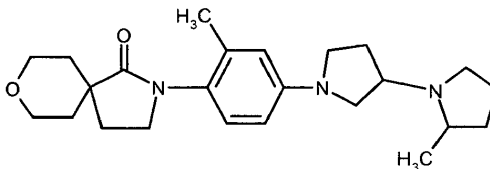
35 ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 6,94 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 2,6Hz, 9,0Hz, 1H), 2,76 (sextete, 6,3Hz, 1H), 2,52 (s, 8,4Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 30**2-[2-Metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

- 5 El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,95 min.; MS 398.

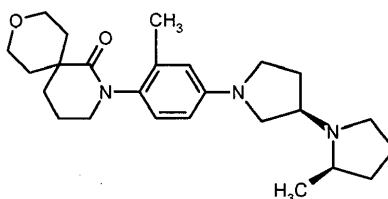
^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,4Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 3,6Hz, 9,0Hz, 1H), 2,79 (sextete, 6,3Hz, 1H), 2,56 (c, 8,4Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,98 -1,69 (m, 4H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

10 **Ejemplo 31****2-[2-Metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona**

El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

- 15 LC T_R = 1,96 min.; MS 398.

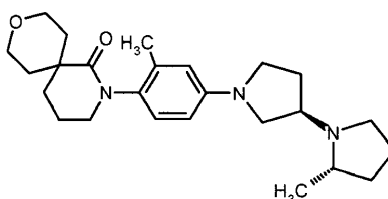
^1H NMR (300 MHz CDCl_3) - exhibe dos conjuntos de espectros.

Ejemplo 32**2-[2-Metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona**

- 20 El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,85 min.; MS 412.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,94 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,77-3,16 (m, 9H), 3,00 (m, 1H), 2,797(sextete, 6,9Hz, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,68 (m, 8H), 1,60-1,41 (m, 3H), 1,13 (d, 6,3Hz, 3H).

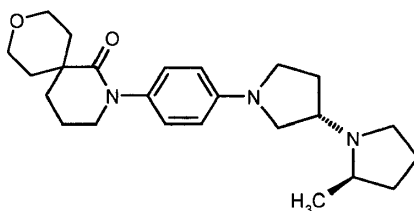
25 **Ejemplo 33****2-[2-Metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona**

El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida. LC T_R = 1,91 min.; MS 412.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,93 (m, 1H), 6,40 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,73-3,51 (m, 3H), 3,44-3,19 (m, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,79 (sextete, 6,9Hz, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,33-2,16 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,65 (m, 8H), 1,60-1,41 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 34

2-[4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



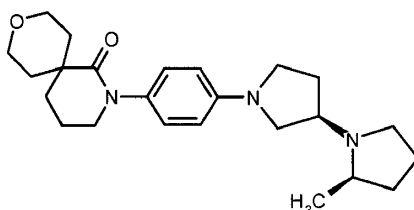
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,75 min.; MS 398.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,73-3,56 (m 4H), 3,44-3,20 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,08-1,69 (m, 8H), 1,49 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

15 Ejemplo 35

2-[4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



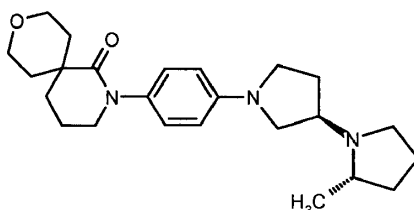
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,83 min.; MS 398.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,44-3,20 (m, 5H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,18-1,67 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 36

25 2-[4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



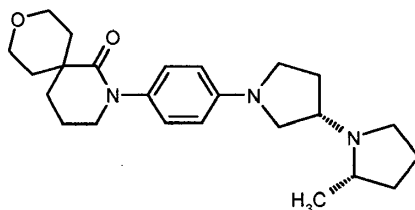
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,85 min.; MS 398.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,73-3,56 (m 4H), 3,44-3,20 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,08-1,69 (m, 8H), 1,49 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 37

5 2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



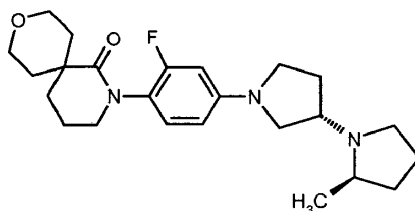
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,83 min.; MS 398.

10 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,44-3,20 (m, 5H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,18-1,67 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 38

15 2-[2-Fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



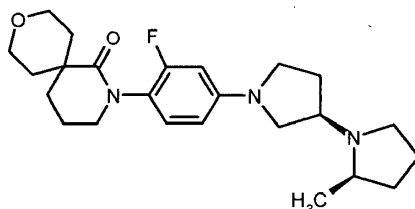
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,89 min.; MS 416.

20 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,43-3,16 (m, 5H), 2,97 (dt, 3,6Hz, 7,8Hz, 1H), 2,79 (sextete, 6,0Hz, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 39

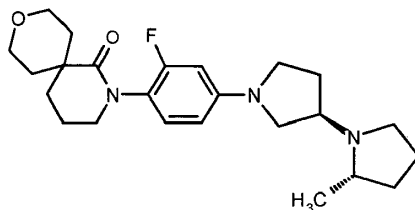
25 2-[2-Fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC R_T = 1,93 min.; MS 416.

30 ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,13 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 40**2-[2-Fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona**

5 El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,95 min.; MS 416.

1H NMR (300 MHz $CDCl_3$) δ 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,43-3,16 (m, 5H), 2,97 (dt, 3,6Hz, 7,8Hz, 1H), 2,79 (sextete, 6,0Hz, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

10 Ejemplos biológicos**Ejemplo 41**

Este Ejemplo 41 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_i) 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 GTP γ S, inhiben la actividad funcional constitutiva de los H3 de rhesus en membranas celulares. Esta inhibición de la unión basal del radioligando GTP γ S mediada por H3 de rhesus demuestra que los compuestos de esta invención son útiles como agonistas inversos. Estos compuestos reducen la unión del radioligando GTP γ S de H3 de rhesus un 0-40% por debajo de los niveles basales.

Se prepararon membranas de H3 de rhesus a partir de la estirpe celular Flp-In T-REx 293 (Invitrogen) transfectada establemente con pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen) que contenía el receptor H3 de 445 aminoácidos del mono rhesus (*Macacca mulatta*) (N° Genbank AY231164). Se amplificaron los cultivos transfectados establemente en matraces de cultivo de tejido mediante métodos de cultivo de tejido convencionales, y se indujeron a expresar H3 de rhesus por exposición a 500 ng/ml de tetraciclina (Cellgro) durante 24 horas. Después de la inducción, se disociaron las células 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. Se resuspendió el sedimento celular congelado en HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a 10 ml/1000 cm^2 de células recogidas. La suspensión celular se retiró con una aguja de calibre 18 (2-3x) seguida de otra de calibre 23 (2-3x) para desestabilizar adicionalmente las membranas celulares. La suspensión celular se centrifugó (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 proteína de 10 mg/ml. Las membranas de H3 de rhesus se conservaron en nitrógeno líquido antes del uso en ensayos de unión de los radioligandos [3H]-Metilhistamina y GTP γ S.

Se efectuó el ensayo de unión del radioligando de H3 de rhesus usando membranas de receptor H3 de rhesus (preparadas como se ha descrito anteriormente), [3H]-metilhistamina (Perkin Elmer) y perlas WGA SPA (ensayo de centelleo por proximidad con aglutinina de germen de trigo) (Amersham). Se efectuó el ensayo 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. Se diluyeron los compuestos de esta invención y/o el vehículo con tampón de unión a partir de soluciones madre de DMSO 10 mM. Se sellaron las placas de ensayo con TopSeal (Perkin Elmer) y se mezclaron en un agitador (25 $^{\circ}C$, 1 hora). Se leyeron las placas de ensayo en un contador de centelleo TopCount (Packard). Se analizaron los resultados mediante la transformación de Hill y se determinaron los valores de K_i mediante 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 n°	ki de unión de H3 de rhesus (nM)	Agonismo inverso: % inhibición de unión basal de GTPyS en H3 de Rhesus
1	0,93	-25
2	0,38	-9
3	0,63	-26
4	2,1	-31
5	0,7	-11
6	38	-36
7	5,2	-35
8	76	-22
9	170	-30
10	0,16	-33
11	0,45	-11
12	0,45	-22
13	16	-22
14	13	-33
15	190	-26
16	0,52	-29
17	2,5	-16
18	4,3	-35
19	100	-8
20	650	-12
21	0,42	-19
22	8,6	-21
23	1,5	-29
24	18	-18
25	4,9	-13
26	0,13	-14
27	0,7	-20
28	13	-13
29	28	-28
30	4,3	-29

Ejemplo n°	ki de unión de H3 de rhesus (nM)	Agonismo inverso: % inhibición de unión basal de GTPyS en H3 de Rhesus
31	6,2	-28
32	11	-15
33	1,4	-19
34	1,7	-12
35	0,7	-13
36	0,26	-10
37	0,1	-20
38	1,3	-22
39	0,75	-13
40	0,09	-18

Ejemplo 42

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 ± 10 g, fueron anestesiadas con ZOLETIL[®] 50 (60 mg/kg ip) y montadas en un aparato estereotáxico. Se atornillaron electrodos corticales (pequeños electrodos de rosca de acero inoxidable de 0,9 mm de diámetro) en el hueso sobre la corteza sensitivomotora (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm por detrás de la sutura fronto-parietal), la corteza visual (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm por delante de la sutura parieto-occipital) y sobre el cerebelo (electrodo de referencia). Los electrodos corticales se conectaron a un conector (Winchester, 7 derivaciones) y se fijaron con cemento dental al cráneo.

- 10 Después de tres semanas de recuperación post-operatoria, los animales se introdujeron en cilindros de plexiglass (60 cm de diámetro) con libre acceso a agua y alimento. La temperatura del ambiente se mantuvo constante (21 ± 1 °C) y las luces encendidas entre 7 a.m. y 7 p.m. Las ratas se registraron 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 fármaco (D2) 15 min antes de los registros.

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

- vigilia (W) caracterizada por actividad electrocortical rápida de bajo voltaje (ECoG);
- 20 • sueño NREM (sin movimiento ocular rápido o sueño de ondas lentas: SWS) caracterizado por un incremento de la actividad electrocortical; desarrollo de ondas lentas de gran amplitud con algunas ráfagas de husos de sueño;
- sueño REM (movimiento ocular rápido o sueño paradójico: PS) caracterizado por hipersincronización del ritmo teta en el área visual.

- 25 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").

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

- 30 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.

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 emparejados a fin de determinar las variaciones significativas de los valores de control.

Ejemplo 43

5 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.

El procedimiento utilizado se adaptó a partir 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 suelo 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 bat) conectado a un micrófono para transformar el sonido ultrasónico en sonido audible. Después, la señal se filtró y se envió a un ordenador en el que el programa informático Ultravox registró cada tanda de UV que duraba más de 10 ms. Las ratas se seleccionaron 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 se dispusieron en la misma jaula que se utilizó para el entrenamiento. 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 44

Ensayo de nado forzado en ratas

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

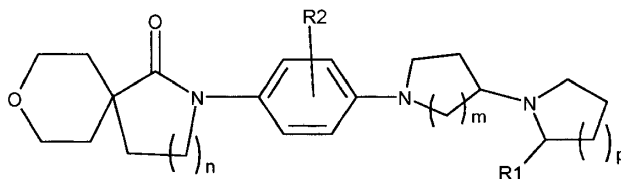
El procedimiento era una modificación del descrito por Porsolt *et al.* (1977) "Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments". *Nature* 266: 730-2. Las ratas se introdujeron en cilindros de vidrio individuales (40 cm de alto, 17 cm de diámetro) que contenían agua (21°C) hasta 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). Después de cada sesión de nado, las ratas se colocaron 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).

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no debe considerarse limitada por éstos, sino que más bien la invención incluye el área genérica tal como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

5 m es 1 ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, CF₃, alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄; y

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ o CF₃; o

10 una sal del mismo o un enantiómero o diastereómero del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

n, m y p son 1;

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo; y

R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

n es 2 y m es 1; o

n es 1 y m es 2;

p es 1 ó 2;

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo; y

20 R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

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

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

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

25 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

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

2-[4-(2-etil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-fluoro-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-(2-isopropil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 2-[2-fluoro-4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

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

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

- 2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-metoximetil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 5 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-etil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 10 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-etil-4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-etil-4-[4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 15 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 20 2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 25 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; o

30 una sal del mismo o un enantiómero o diastereómero del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 35 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

- 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-{2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 5 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 10 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 15 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 20 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; o
 una sal del mismo o un enantiómero o diastereómero del mismo.

25 **6.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 30 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 35 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 5 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 10 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; o
 una sal del mismo o un enantiómero o diastereómero del mismo.

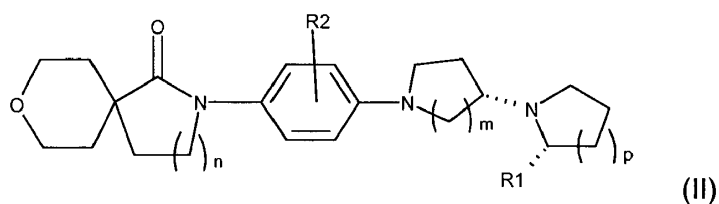
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 15 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 20 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; o
 25 una sal del mismo o un enantiómero o diastereómero del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 30 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;
 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y
 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; o
 una sal del mismo o un enantiómero o diastereómero del mismo.

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



donde R_1 , R_2 , m , n y p son como se definió en la reivindicación 1.

- 5 **10.** Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 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.
- 10 **11.** El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 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 tales como ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de estrés post-traumático, trastorno de depresión mayor, demencia de tipo Alzheimer (DAT), déficit 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, déficit cognitivos asociados con las funciones intelectuales, trastornos relacionados con el sueño, déficit de la atención/trastorno de hiperactividad y depresión, y obesidad.
- 15 **12.** El uso según la reivindicación 11, 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.
- 13.** El uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno del sueño es narcolepsia.
- 20 **14.** El uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS).
- 15.** El uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es demencia de tipo Alzheimer (DAT).