

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 039**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/08** (2006.01)

**C07D 451/04** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.09.2013 PCT/GB2013/052442**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.03.2014 WO14045031**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2013 E 13766641 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2897948**

54 Título: **Compuestos aza bicíclicos como agonistas del receptor M1 muscarínico**

30 Prioridad:

**18.09.2012 US 201261702330 P**

**15.05.2013 US 201361823606 P**

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

**17.02.2017**

73 Titular/es:

**HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)  
BioPark Broadwater Road  
Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AX, GB**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 602 039 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos aza bicíclicos como agonistas del receptor M1 muscarínico

5 Esta invención se relaciona con una clase de compuestos amida movedoso, sus sales y composiciones farmacéuticas que los contienen. Esta descripción también se relaciona con su uso en la terapia del cuerpo humano. En particular, la invención se refiere a una clase de compuestos amida, que son agonistas del receptor M1 muscarínico, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor M1 muscarínico, así como el tratamiento o alivio del dolor.

10

Antecedentes de la invención

15 Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR) son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico. Se han clonado cinco subtipos de mAChR, M<sub>1</sub> a M<sub>5</sub>. El mAChR M<sub>1</sub> se expresa predominantemente post-sinápticamente en la corteza, hipocampo, cuerpo estriado y tálamo; mAChRs M<sub>2</sub> se localizan predominantemente en el tronco encefálico y el tálamo, aunque también en la corteza, hipocampo y cuerpo estriado donde residen en las terminales sinápticas colinérgicas (Langmead et al., 2008, Br J Pharmacol). Sin embargo, los mAChR M<sub>2</sub> también se expresan periféricamente en el tejido cardíaco (donde median la inervación vagal del corazón) y en el músculo liso y las glándulas exocrinas. Los mAChR M<sub>3</sub> se expresan a un nivel relativamente bajo en el SNC pero se expresan ampliamente en músculos lisos y tejidos glandulares tales como salivales de sudor y glándulas (Langmead et al., 2008, Br J Pharmacol).

20

25 Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente el mAChR M<sub>1</sub>, cumplen una función crítica en la mediación del procesamiento cognitivo mayor. Las enfermedades asociadas con alteraciones cognitivas, tales como enfermedad de Alzheimer, están acompañadas por la pérdida de neuronas colinérgicas en el cerebro anterior basal (Whitehouse et al., 1982 Science). En la esquizofrenia, que también se caracteriza por alteraciones cognitivas, la densidad de mAChR se reduce en la corteza prefrontal, hipocampo y putamen caudado de sujetos esquizofrénicos (Dean et al., 2002, Mol Psychiatry). Adicionalmente, en modelos animales, el bloqueo o lesión de las rutas colinérgicas centrales resulta en déficits cognitivos profundos y se ha mostrado que los antagonistas mAChR no selectivos inducen efectos psicomiméticos en pacientes psiquiátricos. La terapia de reemplazo colinérgico se ha basado en gran medida en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para prevenir la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han mostrado eficacia frente a la disminución cognitiva sintomática en la clínica, pero dan lugar a efectos secundarios limitantes de dosis que resultan de la estimulación de mAChRs M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub> periféricos, que incluyen motilidad gastrointestinal perturbada, bradicardia, náuseas y vómitos.

30

35

(<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>;  
<http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>).

40

45 Se han dirigido esfuerzos de descubrimiento adicionales la identificación de agonistas de mAChR M1 directos para dirigir los aumentos en la función cognitiva. Dichos esfuerzos resultan en la identificación de una gama de agonistas, ejemplificados por compuestos tales como xanomelina, AF267B, sabcomelina, milamelina y cevimelina. Muchos de estos compuestos han demostrado ser altamente eficaces en modelos preclínicos de cognición en roedores y/o primates no humanos. La milamelina ha demostrado eficacia frente a déficit inducido por escopolamina en el trabajo y la memoria espacial en roedores; la sabcomelina mostró eficacia en una tarea de discriminación de objetos visuales en títiles y la xanomelina invirtió los déficits inducidos por antagonistas de mAChR en el desempeño cognitivo en un paradigma de evitación pasiva.

50

55 La enfermedad de Alzheimer (AD) es el trastorno neurodegenerativo más común (26.6 millones de personas en todo el mundo en 2006) que afecta a los ancianos, que resulta en pérdida profunda de memoria y disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos secuelas cerebrales características: agregados de placas amiloides, compuestos en gran parte de péptido  $\beta$  amiloide (A $\beta$ ) y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se considera que la acumulación de A $\beta$  es la característica central en la progresión de la AD y, como tal, muchas terapias putativas para el tratamiento de la AD están actualmente dirigidas a la inhibición de la producción de A $\beta$ . El A $\beta$  se deriva de la división proteolítica de la proteína precursora amiloide unida a la membrana (APP). La APP es procesada por dos rutas, no amiloidea y amiloidea. La división de APP por  $\gamma$ -secretasa es común en ambas rutas, pero en el APP anterior se divide por una  $\alpha$ -secretasa para producir APP $\alpha$  soluble. El sitio de división está dentro de la secuencia A $\beta$ , impidiendo así su formación. Sin embargo, en la ruta amiloidea, la APP se divide por  $\beta$ -secretasa para producir APP $\beta$  soluble y también A $\beta$ . Los estudios in vitro han demostrado que los agonistas de mAChR pueden promover el procesamiento de la APP hacia la ruta no amiloidogénica soluble. Los estudios in vivo mostraron que el agonista mAChR, AF267B, altera la patología similar a la enfermedad en el ratón transgénico 3xTgAD, un modelo de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo et al., 2006 Neuron). Finalmente, se ha demostrado que el agonista mAChR cevimelina da una reducción pequeña, pero significativa, en los niveles de A $\beta$  en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con Alzheimer, demostrando de esta manera una posible eficacia que modifica la enfermedad (Nitsch et al., 2000 Neurol).

60

65

Adicionalmente, los estudios preclínicos han sugerido que los agonistas de mAChR muestran un perfil de tipo antipsicótico atípico en un rango de paradigmas preclínicos. El agonista mAChR, xanomelina, invierte una serie de

comportamientos inducidos por dopamina, que incluyen la locomoción inducida por anfetamina en ratas, el ascenso inducido por apomorfina en ratones, el giro conducido por agonistas dopaminérgicos en ratas lesionadas 6-OH-DA unilaterales y los disturbios motrices inducidos por anfetaminas en monos ( sin responsabilidad de EPS). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, intercambio celular de dopamina y la evitación condicionada e induce la expresión c-fos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado en ratas. Todos estos datos sugieren un perfil de tipo antipsicótico atípico (Mirza et al., 1999 CNS Drug Rev.).

La Xanomelina, sabcomelina, milamelina y cevimelina han progresado en varias etapas de desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o esquizofrenia. Los estudios clínicos de fase II con xanomelina demostraron su eficacia frente a diversos dominios de síntomas cognitivos, que incluyen alteraciones del comportamiento y alucinaciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Bodick et al., 1997 Arch Neurol). Este compuesto también se evaluó en un pequeño estudio de Fase II de esquizofrénicos y dio una reducción significativa en los síntomas positivos y negativos cuando se comparó con el control de placebo (Shekhar et al., 2008 Am J Psych). Sin embargo, en todos los estudios clínicos, la xanomelina y otros agonistas mAChR relacionados han mostrado un margen de seguridad inaceptable con respecto a los efectos secundarios colinérgicos, que incluyen náuseas, dolor gastrointestinal, diarrea, diaforesis (sudoración excesiva), hipersalivación (salivación excesiva), síncope y bradicardia.

Los receptores muscarínicos están implicados en dolor central y periférico. El dolor se puede dividir en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo desempeña una función protectora importante para mantener al organismo seguro de los estímulos que pueden producir daño en los tejidos, sin embargo, se requiere manejo del dolor posquirúrgico. El dolor inflamatorio puede ocurrir por muchas razones, que incluyen daño en los tejidos, respuesta autoinmunitaria e invasión de patógenos y se desencadena por la acción de mediadores inflamatorios tales como neuropéptidos y prostaglandinas que producen inflamación neuronal y dolor. El dolor neuropático se asocia con sensaciones dolorosas anormales a estímulos no dolorosos. El dolor neuropático se asocia con una serie de enfermedades/traumas tales como lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple, diabetes (neuropatía diabética), infección viral (como el VIH o el herpes). También es común en el cáncer tanto como resultado de la enfermedad o como un efecto secundario de la quimioterapia. Se ha demostrado que la activación de receptores muscarínicos es analgésica a través de una serie de estados de dolor a través de la activación de receptores en la médula espinal y mayores centros de dolor en el cerebro. El aumento de los niveles endógenos de acetilcolina a través de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la activación directa de los receptores muscarínicos con agonistas o moduladores alostéricos ha demostrado tener actividad analgésica. En contraste, el bloqueo de los receptores muscarínicos con antagonistas o utilizando ratones atenuados aumenta la sensibilidad al dolor. La evidencia de la función del receptor M1 en el dolor es revisada por D. F. Fiorino y M. Garcia-Guzman, 2012.

Los documentos WO 2009/034380, WO 2007/076070 y WO 99/32479 describen compuestos con actividad del receptor muscarínico. Recientemente, se ha identificado un número pequeño de compuestos que exhiben una selectividad mejorada para el subtipo mAChR M<sup>1</sup> sobre los subtipos mAChR expresados periféricamente (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett, Johnson y et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et al. Al., 2010 ACS Med Chem Lett). A pesar de los niveles incrementados de selectividad frente al subtipo mAChR M<sub>3</sub>, algunos de estos compuestos retienen una actividad agonista significativa tanto en este subtipo como en el subtipo mAChR M<sub>2</sub>. Aquí se describe una serie de compuestos que exhiben inesperadamente altos niveles de selectividad para el mAChR M<sub>1</sub> sobre los subtipos de receptor M<sub>2</sub> y M<sub>3</sub>.

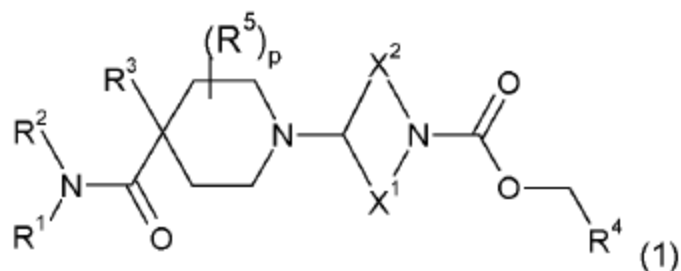
#### Figuras

Los compuestos de la invención reducen la amnesia inducida por escopolamina de una manera dependiente de dosis. La Figura 1 muestra que se encontró que el Ejemplo 9 Isómero 2 se invierte la amnesia inducida por escopolamina del paradigma de una manera dependiente de dosis, con una ED<sub>50</sub> aproximada de ca. De 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg fue similar al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezilo (0.1 mg/kg, ip) que sirvió como control positivo.

#### La invención

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

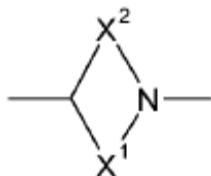
De acuerdo con lo anterior, en una primera realización (Realización 1.1), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (1):



o una sal del mismo, en el que:

5 p es 0, 1 o 2;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son grupos de hidrocarburos saturados que juntos contienen un total de cinco a nueve átomos de carbono y que se vinculan entre sí de tal manera que la unidad estructural:



10

forma un sistema de anillos bicíclicos;

15 R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-10</sub> que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-10</sub>;

20 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se adhieren forman un anillo heterocíclico no aromático de cuatro a nueve miembros en el anillo, en el que el anillo heterocíclico opcionalmente puede contener un segundo heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo; y en el que el anillo heterocíclico opcionalmente se puede sustituir con uno a seis sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-2</sub>; flúor; y ciano;

25 R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxilo; alcoxi C<sub>1-3</sub>; y un grupo hidrocarburo aromático C<sub>1-5</sub> que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S;

30 R<sup>4</sup> es un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo; y

R<sup>5</sup> es flúor.

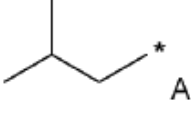
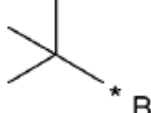
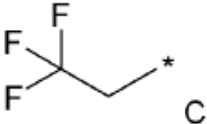
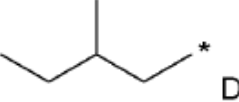
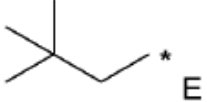

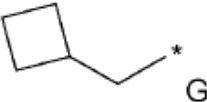

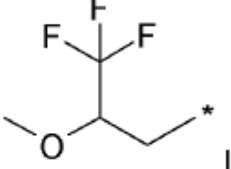
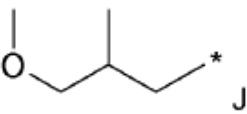
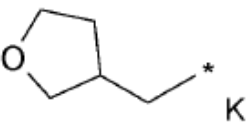
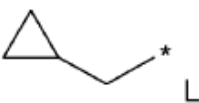
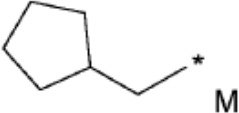
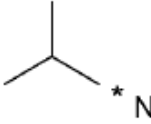
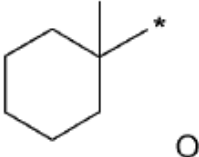
35 Compuestos particulares y preferidos de la fórmula (1) son como se define en las siguientes Realizaciones 1.2 a 1.64:


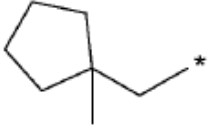
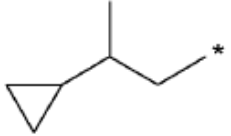
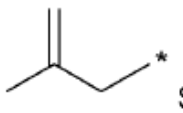
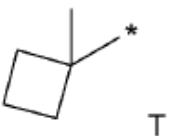
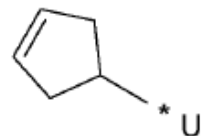
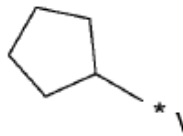
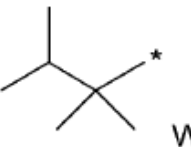

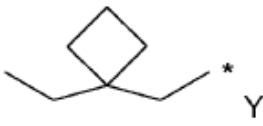
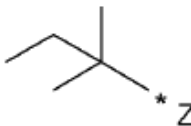
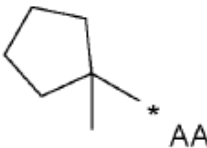

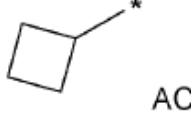
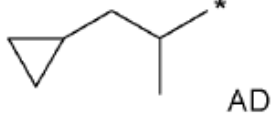
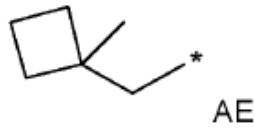
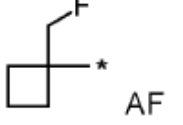
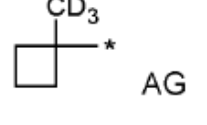
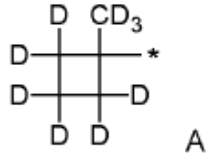
1.2 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.1 en el que R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-10</sub> que contiene 0, 1 o 2 enlaces carbono a carbono múltiples, en el que el grupo hidrocarburo es opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo.

45 1.3 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 y 1.2 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-6</sub>; alqueno C<sub>2-6</sub>; alquino C<sub>2-6</sub>; y grupos de hidrocarburo no aromático C<sub>1-10</sub> que consiste de o que contiene un cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o grupo cicloalqueno C<sub>5-6</sub>; cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino y grupos hidrocarburos no aromáticos opcionalmente se sustituyen con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono de cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino y hidrocarburos no aromáticos opcionalmente se puede reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo.

50 1.4 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.3 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de:

- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;
  - metoxi-alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;
- 5
- alcoxi C<sub>1-6</sub>;
  - alqueno C<sub>2-6</sub>;
- 10
- alquino C<sub>2-6</sub>;
  - cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;
- 15
- cicloalquilo C<sub>4-5</sub>-CH<sub>2</sub>- en el que unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> y en el que un átomo de carbono de la unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> opcionalmente se puede reemplazar por un átomo de oxígeno;
  - ciclopropil-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- 20
- ciclopentenilo; y
  - metil-biciclo[2.2.2]octanilo.
- 1.5 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.4 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de:
- 25
- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;
  - cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;
- 30
- cicloalquilo C<sub>4-5</sub>-CH<sub>2</sub>- en el que unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> y en el que un átomo de carbono de la unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> opcionalmente se puede reemplazar por un átomo de oxígeno;
  - ciclopropil-alquilo C<sub>1-3</sub>; y
- 35
- metil-biciclo[2.2.2]octanilo.
- 1.6 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.5 en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.
- 40
- 1.7 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.5 en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.
- 45
- 1.8 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.5 en el que R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>4-5</sub>-CH<sub>2</sub>-en el que unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> y en el que un átomo de carbono de la unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> opcionalmente se puede reemplazar por un átomo de oxígeno.
- 50
- 1.9 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.5 en el que R<sup>1</sup> es ciclopropil-alquilo C<sub>1-3</sub>.
- 1.10 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.5 en el que R<sup>1</sup> es metil-biciclo[2.2.2]octanilo.
- 1.11 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.4 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de los grupos A a AH adelante:

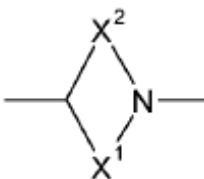
 A	 B	 C
 D	 E	 F
 G	 H	 I
 J	 K	 L
 M	 N	 O

donde el asterisco denota el punto de adhesión de el grupo al átomo de nitrógeno en la amida.

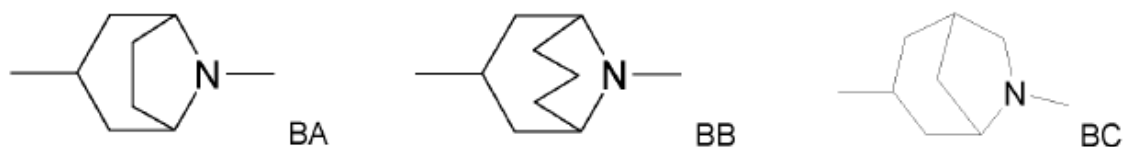
- 5 1.12 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.11 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de los grupos A, B, D, E, F, G, L, M, N, O, Q, R, T, V, W, Y, AB, AE, AF, AG y AH.
- 10 1.13 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.4 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de los grupos 2-metilpropilo; 2,2- dimetilpropilo; tert-butilo; 2-metil-but-2-ilo; 2,3-dimetilbut-2-ilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilo; ciclopentilmetilo; 1-metilciclobutilo; 1-metilciclopentilo; 1-metilciclohexilo; 1-metilciclopentilmetilo; ciclopropil- prop-2-ilo; 1-metilciclobutilmetilo, 1-etilciclobutilmetilo, 1-(fluorometil)ciclobutilo, 1-(1,1,1-trideuterometil) ciclobutilo y 1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutilo.
- 15 1.14 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.13 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de 2-metilpropilo y 1-metilciclobutilo.
- 1.15 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.14 en el que R<sup>1</sup> es 2-metilpropilo.
- 1.16 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.14 en el que R<sup>1</sup> es 1-metilciclobutilo.
- 20 1.17 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.16 en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno y alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 1.18 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.17 en el que  $R^2$  se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y isopropilo.
- 5 1.19 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.18 en el que  $R^2$  es hidrógeno.
- 1.20 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.19 en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-3}$  y alquilo  $C_{1-4}$ .
- 10 1.21 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.20 en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno, flúor, metilo y metoxi.
- 1.22 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.21 en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi.
- 1.23 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.22 en el que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y flúor.
- 15 1.24 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.23 en el que  $R^3$  es hidrógeno.
- 1.25 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.23 en el que  $R^3$  es flúor.
- 20 1.26 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.25 en el que  $R^4$  es un grupo hidrocarburo  $C_{1-6}$  acíclico.
- 1.27 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.26 en el que  $R^4$  es un grupo hidrocarburo  $C_{1-3}$  acíclico.
- 25 1.28 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.27 en el que  $R^4$  es un grupo alquilo  $C_{1-3}$  o un grupo alquililo  $C_{2-3}$ .
- 1.29 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.28 en el que  $R^4$  se selecciona de metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.
- 1.30 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.29 en el que  $R^4$  es metilo.
- 30 1.31 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.30 en el que p es 0 o 1.
- 1.32 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.31 en el que p es 0.
- 35 1.33 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.31 en el que p es 1.
- 1.34 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.33 en el que  $X^1$  y  $X^2$  juntos contienen seis o siete átomos de carbono.
- 40 1.35 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.34 en el que el sistema de anillos bicíclicos formado por la unidad estructural:



- 45 es un sistema de anillos bicíclicos puenteado.
- 1.36 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.35 en el que el sistema de anillos bicíclicos puenteado es un sistema de anillos de azabicyclo-octano o azabicyclo-nonano.
- 50 1.37 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.36 en el que el sistema de anillos bicíclicos puenteado se selecciona de un sistema de anillos 8-aza-bicyclo[3.2.1]octano, un sistema de anillos 9-aza-bicyclo[3.3.1]nonano y un sistema de anillos 6-aza-bicyclo[3.2.1]octano.
- 1.38 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.37 en el que el sistema de anillos bicíclicos puenteado se selecciona de sistemas de anillos BA, BB y BC adelante:
- 55





1.39 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.38 en el que el sistema de anillos bicíclicos puentado es el sistema de anillos BA.

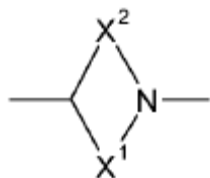
5

1.40 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.38 en el que el sistema de anillos bicíclicos puentado es el sistema de anillos BB.

1.41 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.38 en el que el sistema de anillos bicíclicos puentado es el sistema de anillos BC.

10

1.42 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.34 en el que el sistema de anillos bicíclicos formado por la unidad estructural:



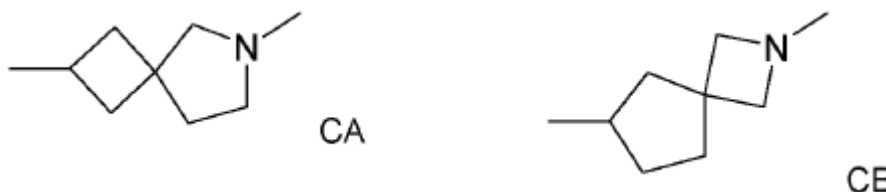
15

es un sistema de anillos espirocíclico.

1.43 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.42 en el que el sistema de anillos espirocíclico es un sistema de anillos de 2-aza-espiro[3.4]octano o a 6-aza-espiro[3.4]octano.

20

1.44 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.43 en el que el sistema de anillos espirocíclico se selecciona de sistemas de anillos CA y CB adelante:



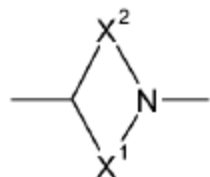
25

1.45 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.44 en el que el sistema de anillos espirocíclico es el sistema de anillos CA.

1.46 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.44 en el que el sistema de anillos espirocíclico es el sistema de anillos CB.

30

1.47 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.34 en el que el sistema de anillos bicíclicos formado por la unidad estructural:



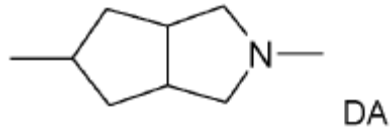
35

Es un sistema de anillos bicíclicos fusionado.

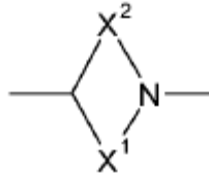
1.48 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.47 en el que el sistema de anillos bicíclicos fusionado es un sistema de anillos de ciclopentanopirrolidina.

40

1.49 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.47 en el que el sistema de anillos de ciclopentanopirrolidina tiene la estructura DA adelante



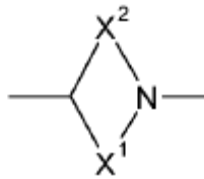
5 1.50 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.34 en el que el sistema de anillos bicíclicos formado por la unidad estructural:



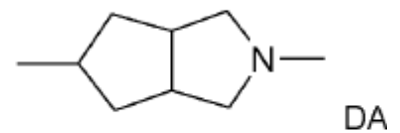
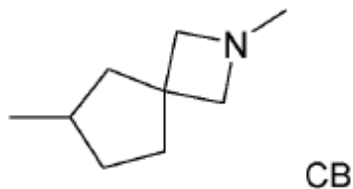
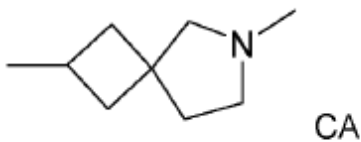
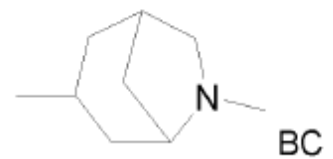
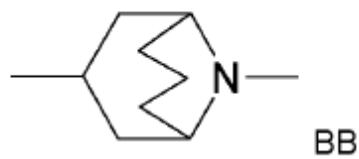
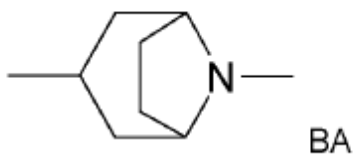
se selecciona de:

- 10 (a) un sistema de anillos de azabicyclo-octano o azabicyclo-nonano;  
 (b) un sistema de anillos de 2-aza-espiro[3.4]octano o a 6-aza-espiro[3.4]octano; y  
 15 (c) un sistema de anillos de ciclopentanopirrolidina.

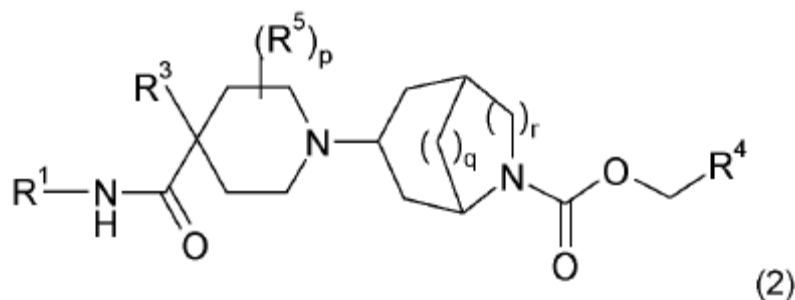
1.51 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.50 en el que el sistema de anillos bicíclicos formado por la unidad estructural:



20 se selecciona de sistemas de anillos BA, BB, BC, CA, CB y DA adelante:



25 1.52 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.1 que tiene la fórmula (2):

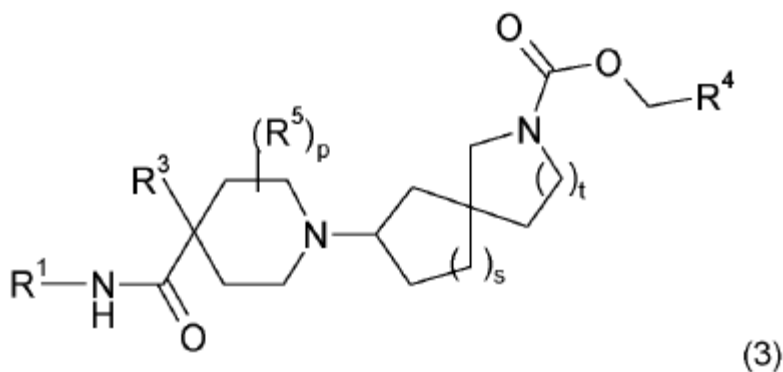


en el que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $p$  son como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.34;  $q$  es 1, 2 o 3 y  $r$  es 0 o 1, siempre que el total de  $q$  y  $r$  sea 2 o 3.

5

1.53 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.52 en el que (i)  $r$  es 0 y  $q$  es 2; (ii)  $r$  es 0 y  $q$  es 3; o (iii)  $r$  es 1 y  $q$  es 1.

1.54 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.1 que tiene la fórmula (3):



10

en el que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $p$  son como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.34;  $s$  es 0 o 1 y  $t$  es 0 o 1.

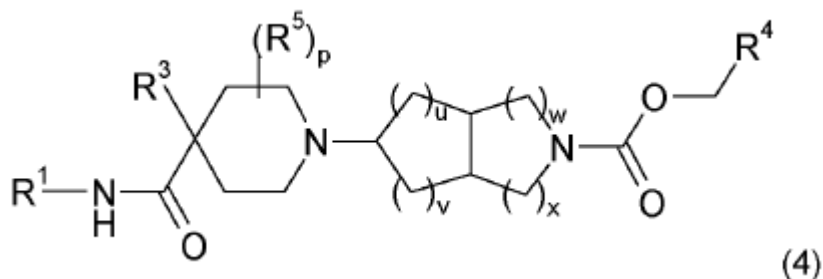
15 1.55. Un compuesto de acuerdo con Realización 1.54 en el que el total de  $s$  y  $t$  es 1.

1.56 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.55 en el que  $s$  es 0 y  $t$  es 1.

1.57 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.55 en el que  $s$  es 1 y  $t$  es 0.

20

1.58 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.1 que tiene la fórmula (4):



25 en el que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $p$  son como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.34; y  $u$ ,  $v$ ,  $w$  y  $x$  son cada uno 0, 1 o 2 siempre que el total de  $u+v+w+x$  sea por lo menos 1 y no exceda 5.

1.59 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.58 en el que cada uno de  $u$ ,  $v$ ,  $w$  y  $x$  es 1.

30 1.60 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.1 que es como se define en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 13.

1.61 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.60 que tiene un peso molecular de menos de 550, por ejemplo menos de 500, o menos de 450.

1.62 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.61 que está en la forma de una sal.

1.63 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.62 en el que la sal es una sal de adición de ácido.

1.64 Un compuesto de acuerdo con Realización 1.62 o Realización 1.63 en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

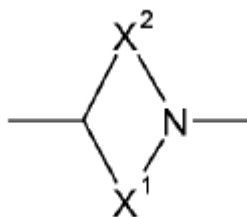
#### Definiciones

En esta solicitud, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa.

El término "tratamiento", en relación con los usos de los compuestos de la fórmula (1), se utiliza para describir cualquier forma de intervención en la que se administre un compuesto a un sujeto que sufre, o que corre el riesgo de padecer, o potencialmente en riesgo de sufrir de la enfermedad o trastorno en cuestión. De este modo, el término "tratamiento" abarca tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento donde se muestran síntomas mensurables o detectables de la enfermedad o trastorno.

El término "cantidad terapéutica efectiva" como se utiliza aquí (por ejemplo en relación con métodos de tratamiento de una enfermedad o afección) se refiere a una cantidad del compuesto que es efectiva para producir un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, si la afección es dolor, entonces la cantidad terapéutica efectiva es una cantidad suficiente para proporcionar un nivel deseado de alivio del dolor. El nivel deseado de alivio del dolor puede ser, por ejemplo, la eliminación completa del dolor o una reducción en la gravedad del dolor.

En la fórmula (1),  $X^1$  y  $X^2$  son grupos de hidrocarburos saturados que juntos contienen un total de cinco a nueve átomos de carbono y que se vinculan entre sí de tal manera que la unidad estructural:



forma un sistema de anillos bicíclicos. El término "sistema de anillos bicíclicos" como se utiliza aquí en el contexto de  $X^1$  y  $X^2$  incluye sistemas bicíclicos fusionados, sistemas bicíclicos puenteados y sistemas espirocíclicos que contiene dos anillos unidos.

El término "grupo hidrocarburo no aromático" (como en "grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-10}$ " o "grupo hidrocarburo no aromático  $C_{1-5}$  acíclico") se refiere a un grupo que consiste de átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene grupos aromáticos. El grupo hidrocarburo puede estar totalmente saturado o puede contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono o enlaces triples carbono-carbono, o mezclas de enlaces dobles y triples. El grupo hidrocarburo puede ser un grupo de cadena lineal o ramificada o puede consistir en o contener un grupo cíclico. Por lo tanto, el término hidrocarburo no aromático incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo alquilo y así sucesivamente.

Los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" se utilizan en su sentido convencional (por ejemplo, como se define en el IUPAC Gold Book) a menos que se indique lo contrario.

El término "cicloalquilo", como se utiliza aquí, donde el número especificado de átomos de carbono lo permite, incluye tanto grupos cicloalquilo monocíclicos como grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y bicíclico y tricíclico. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos puenteados tales como bicicloheptano, biciclo-octano y adamantano.

En las definiciones de  $R^1$ ,  $R^3$  y  $R^4$  anteriores, donde se indican, uno o dos pero no todos los átomos de carbono del grupo hidrocarburo no aromático opcionalmente se puede reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y (en el caso de  $R^1$  y  $R^4$ ) forma oxidada del mismo. En la definición de la unidad estructural  $R^b$  que forma parte de  $R^6$ , uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S o por un grupo seleccionado de CO,  $X^1C(X^2)$ ,  $C(X^2)X^1$ , SO y  $SO_2$ . Se apreciará que cuando un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, las valencias inferiores de los heteroátomos comparadas con carbono significan que menos átomos estarán unidos a los heteroátomos que los que estarían unidos al átomo de carbono que se ha reemplazado. De esta manera, por ejemplo, el reemplazo de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo  $CH_2$  por oxígeno (valencia de dos) significará que la molécula resultante contendrá dos átomos de hidrógeno menos y el reemplazo de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo  $CH_2$  por nitrógeno (valencia de tres) significará que la molécula resultante contendrá un átomo de hidrógeno menos.

Ejemplos de un reemplazo de heteroátomo para átomos de carbono incluyen el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  con oxígeno o azufre para dar un éter  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$  o tioéter  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ , reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$  con nitrógeno para dar un grupo nitrilo (ciano)  $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$ , reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  con  $\text{C}=\text{O}$  para dar una cetona  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ , reemplazo de un átomo de carbono en un grupo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  con  $\text{S}=\text{O}$  o  $\text{SO}_2$  para dar un sulfóxido  $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$  o sulfona  $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2-$ , reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  con  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$  para dar una amida  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ , reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  con nitrógeno para dar una amina  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ , y reemplazo de un átomo de carbono en una cadena  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  con  $\text{C}(\text{O})\text{O}$  para dar un éster (o ácido carboxílico)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ . En cada dicho reemplazo, debe permanecer por lo menos un átomo de carbono del grupo hidrocarburo.

#### Sales

Muchos compuestos de la fórmula (1) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición de ácido o, en ciertos casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de la fórmula (1) incluyen las formas de sal de los compuestos como se define en las Realizaciones 1.62 a 1.64.

Las sales son normalmente sales de adición de ácido.

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

Las sales de adición de ácido (como se define en la Realización 1.63) se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido que caen dentro de la Realización 1.63 incluyen mono- o di-sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste de ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+)canfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptonico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico),  $\alpha$ -oxoglutárico, glicólico, hipúrico, hidrohálico (por ejemplo bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico) isetiónico, láctico (por ejemplo (+)-1-láctico, ( $\pm$ )-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, ( $\pm$ )-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico

Cuando los compuestos de la fórmula (1) contienen una función amina, éstos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo mediante reacción con un agente de alquilación de acuerdo con métodos bien conocidos por el experto. Dichos compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (1).

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

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

#### Estereoisómeros

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

#### Isómeros geométricos

65

Con los isómeros geométricos, el isómeroismo se debe a las diferentes orientaciones de un átomo o grupo alrededor de un enlace doble, como en isómeroismo cis y trans (Z y E) alrededor de un enlace doble carbono-carbono o isómeros cis y trans alrededor de un enlace amida o un isómeroismo sin y anti alrededor de un enlace doble de nitrógeno carbono (por ejemplo, en una oxima), o isómeroismo de rotación alrededor de un enlace donde existe rotación restringida o isómeroismo cis y trans alrededor de un anillo tal como un anillo de cicloalcano.

De acuerdo con lo anterior, en otra realización (Realización 1.65), la invención proporciona un isómero geométrico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.64.

#### 10 Isómeros ópticos

15 Cuando los compuestos de la fórmula contienen uno o más centros quirales y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos incluyen todas las formas isoméricas ópticas de los mismos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto lo requiera de otro modo.

De acuerdo con lo anterior, en otra realización (Realización 1.66) la invención proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.65 que contiene un centro quiral

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

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

35 De acuerdo con lo anterior, en otra realización (Realización 1.67), la invención proporciona composiciones que contiene un compuesto de acuerdo con Realización 1.66 que tiene uno o más centros quirales, en los que por lo menos 55% (por ejemplo por lo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la Realización 1.65 está presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).

40 En una realización general (Realización 1.68), el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente toda) la cantidad total del compuesto (o compuesto para uso) de la Realización 1.66 está presente como un único isómero óptico.

45 Por ejemplo, en una realización (Realización 1.69) el compuesto está presente como un enantiómero individual.

En otra realización (Realización 1.70), el compuesto está presente como un diastereoisómero único.

La invención también proporciona mezclas de isómeros ópticos, que pueden ser racémicos o no racémicos. De este modo, la invención proporciona:

50 1.71 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.66 que está en forma de una mezcla racémica de isómeros ópticos.

1.72 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.66 que está en forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

#### 55 Isótopos

60 Los compuestos de la invención como se definen en cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.72 pueden contener una o más sustituciones isotópicas y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ .

65 De una manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo también cubre variaciones en las que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo está en la forma de

un isótopo de deuterio o de tritio, por ejemplo como en un grupo etilo en el que los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una realización de la invención (Realización 1.73), el compuesto de una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.72 no contiene isótopos radiactivos. Se prefieren dichos compuestos para uso terapéutico. Sin embargo, en otra realización (Realización 1.74), el compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.72 puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

## 10 Solvatos

Los compuestos de la fórmula (1), como se definen en cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74, pueden formar solvatos. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura de estado sólido (por ejemplo, estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un solvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (denominado delante solvente solvatante). Ejemplos de dichos solventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar al recristalizar los compuestos de la invención con un solvente o una mezcla de solventes que contienen el solvente solvatante. Se puede determinar si o no se ha formado un solvato en cualquier caso dado al someter los cristales del compuesto a análisis utilizando técnicas bien conocidas y estándar tales como análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y cristalografía de rayos X. Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particularmente preferidos son hidratos, y ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

De acuerdo con lo anterior, en las realizaciones adicionales 1.75 y 1.76, la descripción proporciona:

1.75 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.74 en forma de un solvato.

1.76 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.75 en el que el solvato es un hidrato. Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos utilizados para prepararlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., *Solid State Chemistry of Drugs*, Segunda Edición, publicado por ISBN, Inc. de West Lafayette, IN, EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3. Alternativamente, en lugar de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhidro. Por lo tanto, en otra realización (Realización 1.77), la invención proporciona un compuesto como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.74 en una forma anhidra (por ejemplo, forma cristalina anhidra).

## 35 Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos de cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1.77 pueden existir en una forma cristalina o no cristalina (por ejemplo, amorfa). Ya sea o no un compuesto existe en un estado cristalino puede ser fácilmente determinado por técnicas estándar tales como difracción de polvo de rayos X (XRPD). Los cristales y sus estructuras cristalinas se pueden caracterizar utilizando una serie de técnicas que incluyen cristalografía de rayos X de un cristal, difracción de polvo de rayos X (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopia infrarroja, por ejemplo, espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR). El comportamiento de los cristales bajo condiciones de humedad variable puede ser analizado por los estudios de sorción de vapor gravimétricos y también por XRPD. Se puede realizar determinación de la estructura cristalina de un compuesto mediante cristalografía de rayos X que se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales tales como aquellos descritos aquí y como se describe en *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo, HL Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. y M. Zanotti Catti, (Unión Internacional de Cristalografía/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/segundo)). Esta técnica implica el análisis e interpretación de la difracción de rayos X de un solo cristal. En un sólido amorfo, la estructura tridimensional que existe normalmente en una forma cristalina no existe y las posiciones relativas de las moléculas entre sí en forma amorfa son esencialmente aleatorias, véase por ejemplo Hancock et al. *J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1)

De acuerdo con lo anterior, en realizaciones adicionales, la invención proporciona:

1.78 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74, y 1.77 en una forma cristalina.

1.79 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74, y 1.77, que es:

(a) desde 50% hasta 100% cristalino, y más particularmente es por lo menos 50% cristalino, o por lo menos 60% cristalino, o por lo menos 70% cristalino, o por lo menos 80% cristalino, o por lo menos 90% cristalino, o por lo menos 95, o por lo menos 98% cristalino, o por lo menos 99% cristalino, o por lo menos 99.5% cristalino, o por lo menos 99.9% cristalino, por ejemplo 100% cristalino.

1.80 un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74, y 1.77 que tiene una forma amorfa.

## 65 Profármacos

5 Los compuestos de la fórmula (1) como se definió en una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74 se pueden presentar en la forma de un profármaco. "Profármacos" significa, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierta *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (1), como se define en una cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1.74.

10 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante metabolismo, el grupo éster (-C (= O) OR) se divide para producir el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos hidroxilos presentes en el compuesto original con, en su caso, la protección previa de cualesquiera otros grupos reactivos presentes en el compuesto de origen, seguido de desprotección si se requiere.

15 Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, tras una reacción química adicional, produce el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado glucósido, o puede ser un derivado éster de aminoácido.

20 De acuerdo con lo anterior, en otra realización (Realización 1.81), la descripción proporciona un profármaco de un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74 en el que el compuesto contiene un grupo funcional que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxilo o un grupo amino.

#### Complejos o clatratos

25 Los compuestos de la fórmula (1) en realizaciones 1.1 a 1.81 pueden formar complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tal como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos de las realizaciones de 1.1 a 1.81.

30 De acuerdo con lo anterior, en otra realización (realización 1.82), la descripción proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.81 en la forma de un complejo o clatrato.

#### Actividad biológica y usos terapéuticos

35 Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonista de receptores M1 muscarínicos. La actividad muscarínica de los compuestos se puede determinar utilizando el ensayo de fosfato ERK1/2 descrito en el Ejemplo A a continuación.

40 Una ventaja importante de los compuestos de la invención es que son altamente selectivos para el receptor M1 con respecto a los subtipos de receptor M2 y M3. Los compuestos de la invención no son agonistas ni antagonistas de los subtipos de receptor M2 y M3. Por ejemplo, mientras que los compuestos de la invención tienen normalmente valores  $pEC_{50}$  de por lo menos 6 (preferiblemente por lo menos 6.5) y valores  $E_{max}$  de más de 80 (preferiblemente más de 95) contra el receptor M1 en el ensayo funcional descrito en el Ejemplo A, pueden tener valores  $pEC_{50}$  de menos de 5 y valores  $E_{max}$  de menos 20% cuando se prueba contra los subtipos M2 y M3 en el ensayo funcional del Ejemplo A.

45 de acuerdo con lo anterior, en las realizaciones 2.1 a 2.9, la descripción proporciona:

2.1 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1.82 para uso en medicina.

50 2.2 un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1.82 para el uso como un agonista del receptor M1 muscarínico.

2.3 un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1,82 que es una muscarínico agonista M1 receptor que tiene un  $pEC_{50}$  en el rango de 6,0 a 7,9 y un  $E_{max}$  de al menos 90 contra el receptor M1 en el ensayo del Ejemplo a en este documento o un ensayo sustancialmente similar a la misma.

55 2.4 un compuesto de acuerdo con la realización 2,3 que es un M1 muscarínico agonista de receptor que tiene un  $pEC_{50}$  en el intervalo de 6,5 a 7,5.

2.5 un compuesto de acuerdo con la realización 2,3 o Forma de realización 2.4 que tiene un  $E_{max}$  de al menos 95 contra el receptor M1.

60 2.6 un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2,3 a 2,5 que es selectivo para el receptor M1 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

65 2.7 un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 2,3 a 2,6, que tiene un  $pEC_{50}$  de menos de 5 y un  $E_{max}$  de menos de 50 contra los muscarínicos subtipos de receptores M2 y M3.



2.8 un compuesto de acuerdo con la realización 2.7 que tiene un  $pEC_{50}$  de menos de 4,5 y/o un  $E_{max}$  de menos de 30 contra los muscarínicos subtipos de receptores M2 y M3.

5 2.9 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1,82 y realizaciones de 2,3 a 2,8 para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el receptor M1 muscarínico.

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

de acuerdo con ello, en realizaciones 2.10 a 2.13 y 2.22, la invención proporciona:

15 2,10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74 y 1,77 a 1,80 para el uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico.

20 2.11 un compuesto para su uso en acuerdo con la realización 2.10 en el que el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, surge de o está asociada con una afección seleccionada entre deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia presenil, demencia senil, la ataxia de Friederich, síndrome de Down, la corea de Huntington, hipercinesia, manía, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, deterioro cognitivo funciones, incluyendo la atención, orientación, trastornos del aprendizaje, de memoria (es decir, trastornos de la memoria, la amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de la amnesia global transitoria y la edad asociada a la alteración de la memoria) y la función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado de apoplejía, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el SIDA u otros estados de demencia tales como demencia multiinfarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con el hipotiroidismo-, y demencia asociada a otros trastornos degenerativos tales como la atrofia cerebelar y la esclerosis lateral amiotrófica ; otras afecciones agudas o subagudas que pueden causar deterioro cognitivo tales como delirio o depresión (estados de pseudodemencia) traumatismo, traumatismo craneal, disminución cognitiva relacionada con la edad, apoplejía, neurodegeneración, estados inducidos por drogas, agentes neurotóxicos, alteración cognitiva relacionada con la edad, autismo relacionada deterioro cognitivo, el síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con la psicosis, y el tratamiento post-electroconvulsiva relacionadas trastornos cognitivos; trastornos cognitivos debido al abuso de drogas o la abstinencia de drogas, incluyendo la nicotina, marihuana, anfetaminas, cocaína, Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) y los trastornos disquinéticas tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofreniforme, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides, alucinógenos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis debido a la malignidad, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o la narcolepsia, la psicosis debido al abuso de drogas o la abstinencia de drogas, trastornos bipolares y trastorno esquizoafectivo.

40 2,12 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1,74 y 1,77 a 1,80 para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

45 2,13 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones de 1.1 a 1,74 y 1,77 a 1,80 para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

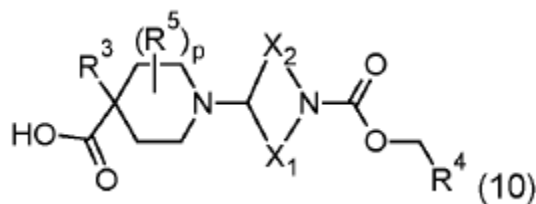
50 2,22 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.74 y 1,77 a 1,80 para el uso en el tratamiento o disminución de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o dolor inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimo, neuralgia del trigémino , herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor de la osteoartritis, la neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, la cabeza o dolor de cuello, dolor fuerte o intratable, dolor nociceptivo, dolor irruptivo, dolor postquirúrgico, o el dolor del cáncer.

Métodos para la preparación de los Compuestos de la fórmula (1)

55 Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (1) de acuerdo con los método sintéticos bien conocidos por el experto y como se describe aquí.

De acuerdo con lo anterior, en otra realización (Realización 3.1), la descripción proporciona un proceso para la preparación del un compuesto como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.82, cuyo proceso comprende:

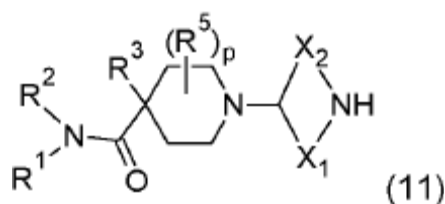
60 (A) la reacción de un compuesto de la fórmula (10)



en el que  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.82 con un compuesto de la fórmula  $R^1R^2NH$  bajo condiciones de formación de amida; o

5

(B) la reacción de un compuesto de la fórmula (11):



10 con (i) un compuesto de la fórmula  $Cl-C(=O)-CH_2-R^4$ , en la presencia de una base; o (ii) un compuesto de la fórmula  $R^4-CH_2-OH$  y trifosgeno; o (iii) con clorofornato de 4-nitrofenilo seguido por un compuesto de la fórmula  $R^4-CH_2-OH$ , en la presencia de una base; y opcionalmente:

15

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

En la variante del proceso (A), la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo del tipo comúnmente utilizado en la formación de enlaces amida. Ejemplos de dichos reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (mencionado aquí como EDC o EDAC) (Sheehan et al, J. Org. Chem., 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento con base en uronio tales como O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y agentes de acoplamiento con base en fosfonio tales como hexafluorofosfato de 1-benzo-triazoliloxitris (pirrolidino) fosfonio (PyBOP) (Castro et al, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento con base en carbodiimida se utilizan ventajosamente en combinación con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc., 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig et al, Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034). Un agente de acoplamiento de amida preferido es HATU.

25

La reacción de acoplamiento se lleva a cabo normalmente en un solvente no acuoso, no protico, tal como acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más cosolventes miscibles. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o, cuando los reactivos son menos reactivos a una temperatura apropiadamente elevada, por ejemplo, una temperatura de hasta aproximadamente 100° C, por ejemplo 50 - 80° C. La reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base no interferente, por ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina o N, N-diisopropiletilamina.

30

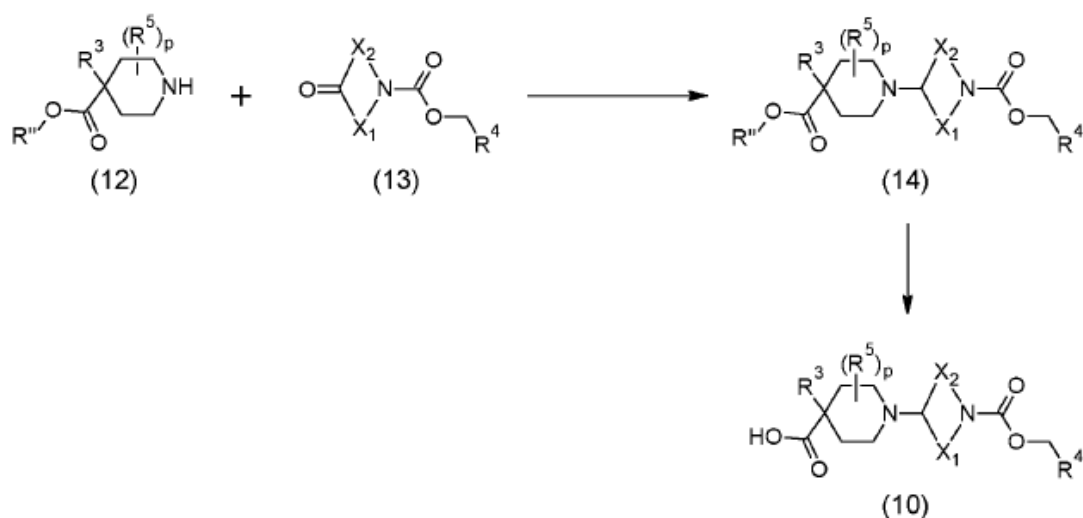
Como alternativa, un derivado reactivo del ácido carboxílico, por ejemplo un anhídrido o cloruro de ácido. El cloruro de ácido se hace reaccionar normalmente con el compuesto de fórmula  $R^1R^2NH$  en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio. El cloruro de ácido se puede preparar utilizando métodos estándar, por ejemplo mediante tratamiento del ácido con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida.

35

La variante del procedimiento (B) se lleva a cabo normalmente en un solvente aprótico tal como diclorometano o dicloroetano en presencia de una base no interferente tal como trietilamina. La reacción se puede conducir a temperatura ambiente.

40

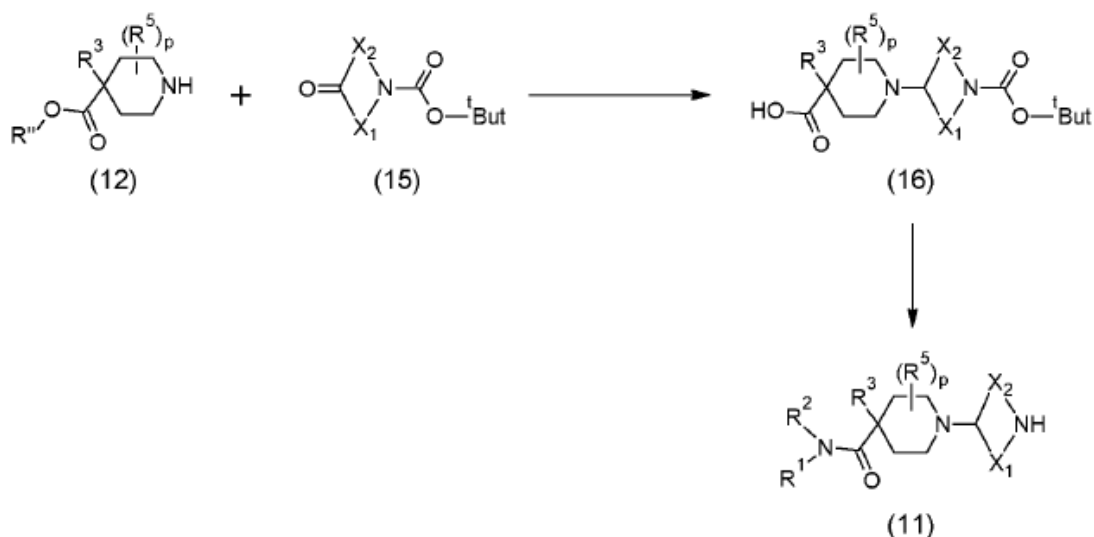
Se pueden preparar los compuestos intermedios de la fórmula (10) por la serie de reacciones mostradas en el Esquema 1 adelante.



Esquema 1

- 5 En el Esquema de reacción 1, el éster de piperidina (12, R'' = etilo o metilo) se hace reaccionar con la cetona sustituida (13) bajo condiciones de aminación reductora. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo normalmente con calentamiento suave (por ejemplo, temperatura de aproximadamente 40° C a aproximadamente 70° C) en presencia de cianoborohidruro de sodio en combinación con cloruro de zinc o triacetoxiborohidruro de sodio en combinación con isopropóxido de titanio en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético para dar un compuesto éster intermedio (14) que luego se hidroliza selectivamente bajo condiciones suaves utilizando hidróxido de litio o hidróxido de sodio para dar el compuesto (10).

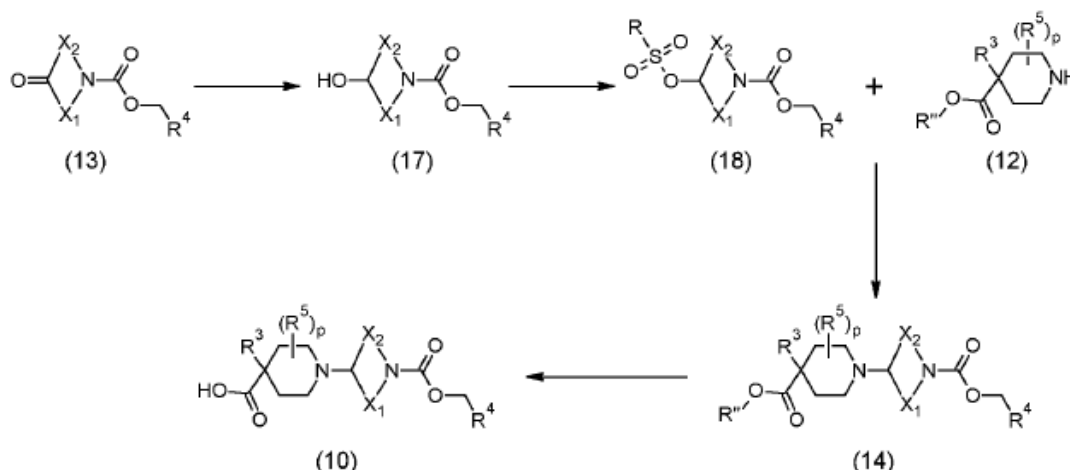
15 Se pueden preparar los compuestos de la fórmula (11) por la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

- 20 En el Esquema 2, el éster de piperidina (12, R''= etilo o metilo) se hace reaccionar con la cetona (15) bajo condiciones de aminación reductora del tipo descrito anteriormente para dar un éster intermedio (no mostrado) que luego se hidroliza selectivamente con hidróxido de litio para dar el ácido 16 carboxílico. El ácido carboxílico (16) se hace reaccionar luego con una amina HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> bajo condiciones de formación de amida (véase anteriormente) para dar un compuesto amida intermedio (no mostrado) que luego se desprotege mediante eliminación del grupo Boc por tratamiento con ácido (por ejemplo ácido trifluoroacético en diclorometano) para dar el compuesto (11).

Los compuestos de la fórmula (10) también se pueden preparar mediante la secuencia de reacciones mostradas en el Esquema 3 adelante.



Esquema 3

En el esquema 3, la cetona sustituida (13) se reduce al alcohol (17) utilizando borohidruro de sodio en metanol. El alcohol (17) luego se activa como el éster sulfónico (18, R = metilo, trifluorometilo o 4-metilfenilo) utilizando el cloruro de sulfonilo correspondiente en diclorometano en la presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. El éster sulfónico (18) se hace reaccionar con el éster piperidina (12, R'' = etilo o metilo) en una reacción de sustitución nucleófila que se lleva a cabo normalmente con calentamiento moderado (*por ejemplo* a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70° C) casi neto, sin solvente, o en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilacetamida para dar el compuesto (14) que luego se hidroliza selectivamente bajo condiciones moderadas utilizando hidróxido de litio o hidróxido de sodio para dar el compuesto (10).

Una vez formado, un compuesto de la fórmula (1), o un derivado protegido del mismo, se puede convertir en otro compuesto de la fórmula (1) mediante métodos bien conocidos por el experto. Ejemplos de procedimientos sintéticos para convertir un grupo funcional el otro grupo funcional se establecen en textos estándar tales como *Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses* (véase referencias anteriores) o *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, Volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2).

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario proteger uno o más grupos para evitar que tenga lugar la reacción en una ubicación indeseable en la molécula. Ejemplos de grupos protectores, y métodos para proteger y desproteger grupos funcionales, se puede encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999).

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

#### Formulaciones Farmacéuticas

Aunque es posible para el compuesto activo ser administrado solo, es preferible que esté presente como una composición farmacéutica (por ejemplo formulación).

De acuerdo con lo anterior, en otra realización (Realización 4.1) de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.74 y 1.77 a 1.80 junto con por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización (Realización 4.2), la composición es una composición de comprimido.

En otra realización (Realización 4.3), la composición es una composición de cápsula. Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de, por ejemplo, portadores (por ejemplo un portador sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo diluyentes sólidos tales como rellenos o agentes formadores de volumen; y diluyentes líquidos tales como solventes y cosolventes), agentes granulantes, aglutinantes, auxiliares de flujo, agentes de recubrimiento, agentes que controlan la liberación (por ejemplo polímeros que retrasan o retardan la liberación o ceras), agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes reguladores, lubricantes, conservantes, agentes antifúngicos y antibacterianos, antioxidantes, agentes reguladores, agentes de ajuste de tonicidad, agentes espesantes, agentes aromatizantes, endulzantes, pigmentos, plastificantes, agentes que enmascaran el sabor, estabilizantes o cualesquier otros excipientes convencionalmente utilizados en composiciones farmacéuticas.

- 5 El término "farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí significa compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro de alcance del juicio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo un sujeto humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación de riesgo/beneficio razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.
- 10 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula (1) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA.
- 15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en cualquier forma adecuada para administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal, o transdérmica.
- 20 Las formas de dosificación farmacéutica adecuadas para administración oral incluyen comprimidos (recubiertos o no recubiertos), cápsulas (de cubierta dura o blanda), cápsulas, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, comprimidos sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.
- 25 Las composiciones de comprimidos pueden contener una dosificación unitaria del compuesto activo junto con un diluyente inerte o portador tal como azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente derivado de no azúcar tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio, o una celulosa o derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC), metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos también pueden contener dichos ingredientes estándar como agentes aglutinantes y granulantes tales como povidona, desintegrantes (por ejemplo polímeros entrecruzados hinchables tales como carboximetilcelulosa entrecruzada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT), agentes reguladores (por ejemplo reguladores de fosfato o citrato), y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.
- 30 Los comprimidos se pueden diseñar para liberar el fármaco luego de contacto con los fluidos estomacales (comprimidos de liberación inmediata) o liberar en una forma controlada (comprimidos de liberación controlada) durante un periodo prolongado o con una región específica del tracto GI.
- 35 Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden de aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 95 %, preferiblemente % (p/p) de ingrediente activo y de 99 % (p/p) a 5 % (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo como se definió anteriormente) o combinación de dichos excipientes. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 90 % (p/p) de ingrediente activo y de 80 % (p/p) a 10 % de un excipiente farmacéutico o combinación de excipientes. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, preferiblemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampollas, ampolletas, supositorios, jeringas precargadas, grajeas, polvos, comprimidos o cápsulas.
- 40 Los comprimidos y cápsulas pueden contener, por ejemplo, 0-20 % de desintegrantes, 0-5 % de lubricantes, 0-5 % de auxiliares de flujo y/o 0-99 % (p/p) de rellenos/ o agentes formadores de volumen (dependiendo de la dosis de fármaco). Estos también pueden contener 0-10 % (p/p) de aglutinantes de polímero, 0-5 % (p/p) de antioxidantes, 0-5 % (p/p) de pigmentos. Los comprimidos de liberación lenta además contienen normalmente 0-99 % (p/p) de polímeros que controlan la liberación (por ejemplo retrasan) (dependiendo de la dosis). Los recubrimientos de película del comprimido o cápsula normalmente contienen 0-10 % (p/p) de polímeros, 0-3 % (p/p) de pigmentos, y/o 0-2 % (p/p) de plastificantes.
- 45 Las formulaciones parenterales normalmente contienen 0-20 % (p/p) de reguladores, 0-50 % (p/p) de cosolventes, y/o 0-99 % (p/p) de Agua para Inyección (WFI, por sus siglas en inglés) (dependiendo de la dosis y si se seca por congelamiento). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99 % (p/p) de aceites.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar a un paciente en "paquetes para pacientes" que contienen un curso completo de tratamiento en un empaque único, usualmente un empaque alveolado.
- 55 Los compuestos de la fórmula (1) normalmente estarán presentes en forma de dosificación unitaria y, como tal, contendrán normalmente suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo de 1 nanogramos a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de estos rangos, los subrangos particulares de los compuestos son 0.1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo 0.1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).
- 60

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

5 El compuesto activo se administrará a un paciente en necesidad del mismo (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (cantidad efectiva). Las cantidades precisas del compuesto administrado se pueden determinar por un médico que supervisa de acuerdo con procedimientos estándar.

#### EJEMPLOS

10

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

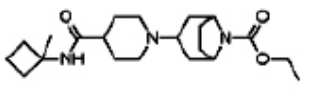
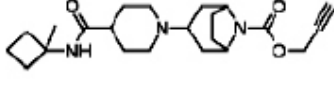
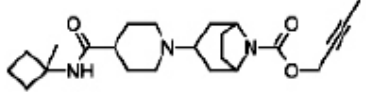
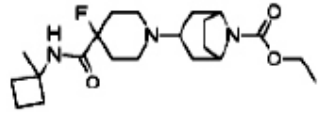
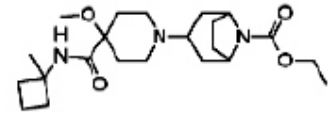
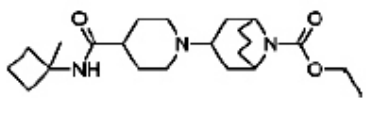
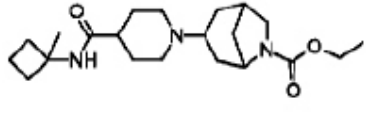
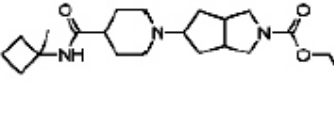
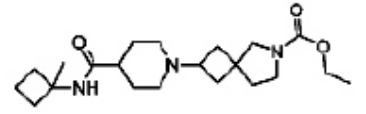
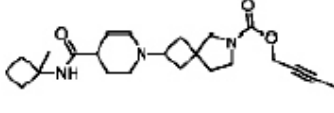
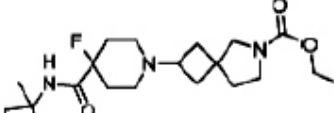
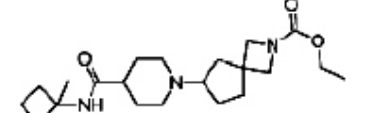
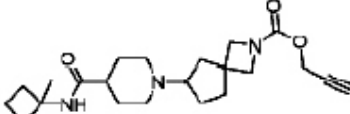
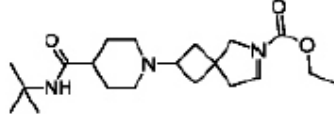
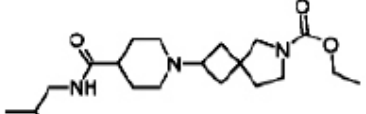
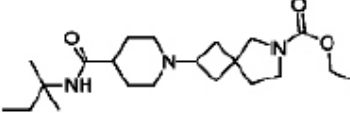
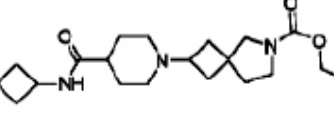
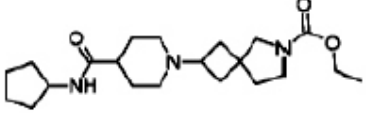
#### EJEMPLOS 1 A 32

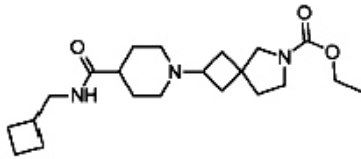
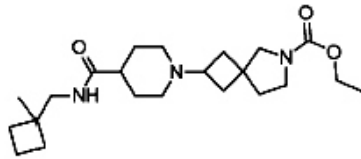
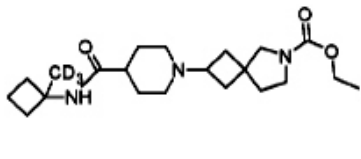
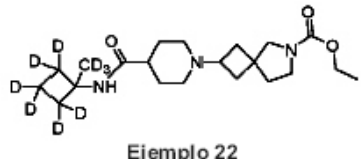
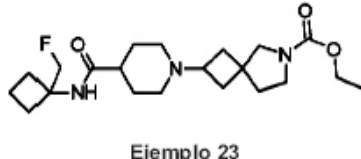
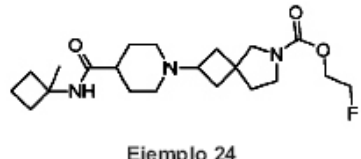
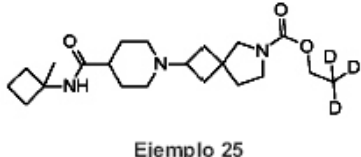
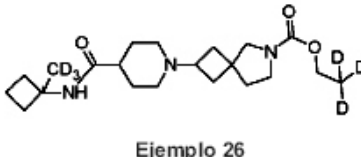
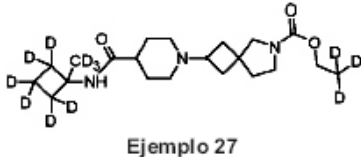
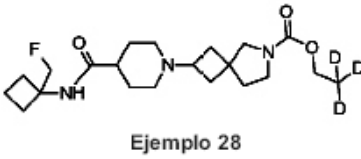
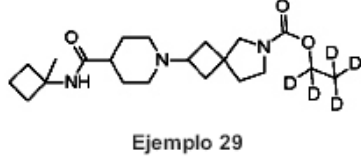
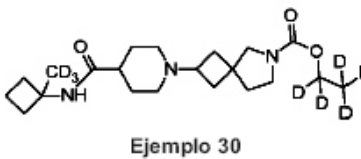
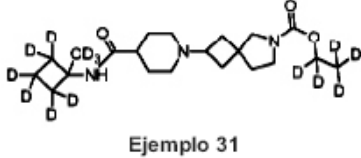
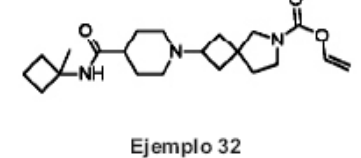
15

Se han preparado los compuestos de los Ejemplos 1 a 32 mostrados en la Tabla 1 adelante. Su RMN y sus propiedades LCMS y los métodos utilizados para prepararlos se establecen en la Tabla 3. Los materiales de partida para cada uno de los Ejemplos se enumeran en la Tabla 2.

20

Tabla 1

 <p>Ejemplo 1</p>	 <p>Ejemplo 2</p>	 <p>Ejemplo 3</p>
 <p>Ejemplo 4</p>	 <p>Ejemplo 5</p>	 <p>Ejemplo 6</p>
 <p>Ejemplo 7</p>	 <p>Ejemplo 8</p>	 <p>Ejemplo 9</p>
 <p>Ejemplo 10</p>	 <p>Ejemplo 11</p>	 <p>Ejemplo 12</p>
 <p>Ejemplo 13</p>	 <p>Ejemplo 14</p>	 <p>Ejemplo 15</p>
 <p>Ejemplo 16</p>	 <p>Ejemplo 17</p>	 <p>Ejemplo 18</p>

Ejemplo 16	Ejemplo 17	Ejemplo 18
		
Ejemplo 19	Ejemplo 20	Ejemplo 21
		
Ejemplo 22	Ejemplo 23	Ejemplo 24
		
Ejemplo 25	Ejemplo 26	Ejemplo 27
		
Ejemplo 28	Ejemplo 29	Ejemplo 30
		
Ejemplo 31	Ejemplo 32	

#### Procedimientos generales

- 5 Cuando no se incluyen rutas preparativas, el intermedio relevante está comercialmente disponible. Se utilizan reactivos comerciales sin purificación adicional. Temperatura ambiente (rt, por sus siglas en inglés) se refiere a aproximadamente 20-27° C. Se registran los espectros <sup>1</sup>H RMN a 400 MHz en un instrumento Bruker o Jeol. Los valores de cambio químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir valores (δ). Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s= singulete, br= amplio, d= doblete, t= triplete, q= cuarteto, quint= quinteto, td=triplete de dobletes, tt= triplete de tripletes, qd= cuarteto de dobletes, ddd= doblete de doblete de dobletes, ddt= doblete de doblete de tripletes, m= multiplete. Se enumeran las constantes de acoplamiento como valores J, medidos en Hz. Se corrigen los resultados de espectroscopia de masa y RMN para tener en cuenta los picos de fondo. Cromatografía se refiere a cromatografía de columna realizada utilizando gel de sílice malla 60-120 y se ejecuta bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía flash). TLC para supervisar las reacciones se refiere a una serie TLC utilizando la fase móvil específica y el gel de Sílice F254 como una fase estacionaria de Merck. Se desarrollan reacciones mediadas por microondas en iniciador Biotage o reactores de microondas Discover CEM.

Se lleva a cabo espectroscopia de masa en espectrómetros Shimadzu LC-2010 EV, Waters ZQ-2000, UPLC-Mass SQD-3100 o Applied Biosystem API-2000 utilizando condiciones de electrospray como se especifica para cada compuesto en la sección experimental detallada.

Normalmente se lleva a cabo HPLC preparativo bajo las siguientes condiciones, (Gilson Semi-Prep HPLC): Columna: Phenomenex Gemini NX 5 μm C18 110A Axia (100 x 30 mm); Fase móvil: Solvente A: MeCN; Solvente B: Agua que contiene una solución al 0.1 o 0.2 % de NH<sub>3</sub> acuoso(28 %) y 5 % de MeCN; Gradiente: 20 a 60 % del Solvente A en el Solvente B durante 14.4 min, mantenido en 60 % del Solvente A en el Solvente B durante 1.6 min, 100 % de Solvente A durante 1.6 min, Índice de flujo: 30 mL/min; Longitud de onda de detección: 210 nm.

Normalmente se llevan a cabo experimentos LCMS utilizando condiciones de electrospray como se especifica para cada compuesto bajo las siguientes condiciones:

30



Método A y B

Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector PDA Waters 2996, Micromasa ZQ; Columna: Waters X-Bridge C- 18, 2.5 micras, 2.1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micras, 2.0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente D en C (%)]: Método A: 0.00/2, 0.10/2, 2.50/95, 3.50/95, 3.55/2, 4.00/2 o Método B: 0.00/2, 0.10/2, 8.40/95, 9.40/95, 9.50/2, 10.00/2; Solventes: solvente C = 2.5 L DE H<sub>2</sub>O + 2.5 mL de solución de amoniaco; solvente D = 2.5 L de MeCN + 135 mL de H<sub>2</sub>O + 2.5 mL de solución de amoniaco; Volumen de inyección 3 uL; detección UV 230 a 400 nM; temperatura de columna 45 ° C; Índice de flujo 1.5 mL/min.

10 Método C

Instrumentos: HP1100, detector HP DAD G1315A, Micromasa ZQ; Columna: Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micras, 2.0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente D en C (%)]: Método C: 0.00/2, 0.10/2, 8.40/95, 9.40/95, 9.50/2, 10.00/2; Solventes: solvente C = 2.5 L de H<sub>2</sub>O + 2.5 mL de solución de amoniaco; solvente D = 2.5 L de MeCN + 135 mL de H<sub>2</sub>O + 2.5 mL de solución de amoniaco; Volumen de inyección 3 uL; detección UV 230 a 400 nM; temperatura de columna 45 ° C; Índice de flujo 1.5 mL/min.

Método D

20 Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector Waters 2996 PDA, Micromasa ZQ; Columna: Waters X-Bridge C- 18, 2.5 micras, 2.1 x 20 µm, índice de flujo 1.0mL/min; volumen de inyección 5 µL; 5-95 % de acetonitrilo:agua + 0.1 % de hidróxido de amonio.

Método E

25 Instrumentos: Waters 2695 Alliance, Micromasa ZQ, 2996 PDA y Varian 385-LC ELSD, Columna: XBridge C18 3 x 100 mm x 3.5 µm, índice de flujo 1 mL/min; Volumen de inyección 20 µL, 5-95 % de acetonitrilo:agua +2 % de ácido fórmico

Se realizan experimentos GC bajo las siguientes condiciones:

30 Método F

Instrumentos: Agilent 6890, columna CP select 624; Inyección 200 ° C, 10 psi H<sub>2</sub>; Det 250 ° C, 25 mL/min H<sub>2</sub>, 400 mL/min de aire; horno a 35 ° C (2 min) 8 ° C/min a 130 ° C (4.1 min)

Método G

40 Instrumentos: Agilent 6890, columna CP select 624; Iny 200 ° C, 10 psi H<sub>2</sub>; Det 250 ° C, 25 mL/min H<sub>2</sub>, 400 mL/min aire; horno 35 ° C (2 min) 4 ° C/min a 130 ° C (5.75 min)

Los datos GC en la sección experimental se dan en el formato: tiempo de serie, tiempo de retención, porcentaje de área pico.

Abreviaturas

45 d = días  
 DCM = diclorometano  
 DIPEA = diisopropiletilamina  
 DMF = dimetilformamida  
 50 DMSO = dimetilsulfóxido  
 ES = ionización de electrorociado  
 EtOAc = acetato de etilo  
 h = horas  
 HPLC = cromatografía líquida de alto desempeño  
 55 LC = cromatografía líquida  
 MeCN = acetonitrilo  
 MeOH = metanol  
 min = minutos  
 MS = espectrometría de masa  
 60 RMN = resonancia magnética nuclear  
 rt = temperatura ambiente  
 sat. = saturado  
 sol. = solución  
 STAB = triacetoxiborohidruro de sodio  
 65 THF = tetrahidrofurano  
 TLC = cromatografía de capa delgada

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

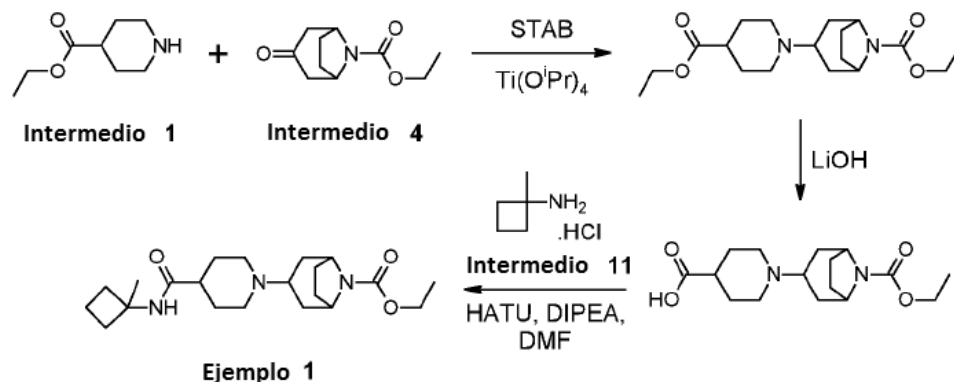
Procedimientos Sintéticos Generales:

5

Ruta a

Procedimiento típico para la preparación de amidas por medio de aminación reductiva STAB y acomplamiento HATU como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1 Isómero 1, etil 3-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato

10



15 Se disuelven etil piperidina-4-carboxilato (0.797 g, 0.78 mL, 5.07 mmol) y N-etoxicarbonilnortropinona (1.00 g, 5.07 mmol) en DCM (30 mL) a temperatura ambiente y se agrega isopropóxido de titanio (1.59 g, 1.7 mL, 5.58 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se agregan STAB (2.15 g, 10.14 mmol) y ácido acético (0.2 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se apaga con la adición de agua (4 mL) y se diluye con DCM luego se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 2 % a 4.5 % de MeOH en DCM]) para dar etil 3-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato como una mezcla separable de isómeros. Isómero 1 (0.549 g, 32 %) como un aceite amarillo claro e isómero 2 (0.137 g, 8 %) como un aceite amarillo claro.

25 LCMS (Método A): Isómero 1 m/z 339 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.78 min, UV inactivo.

LCMS (Método A): Isómero 2 m/z 339 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.68 min, UV inactivo.

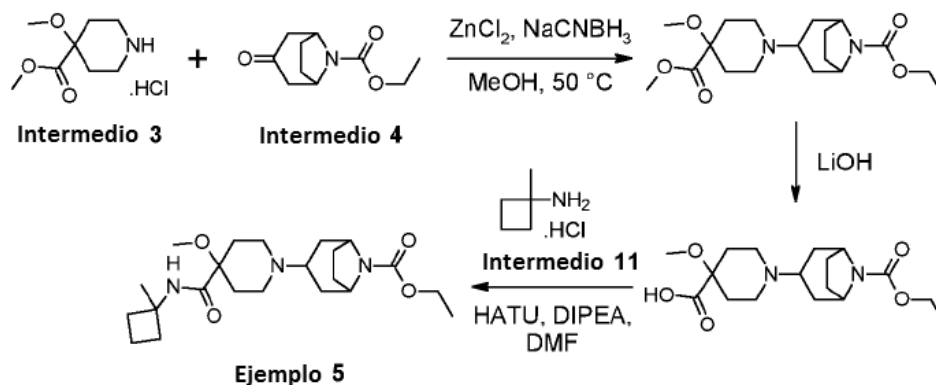
30 Isómero 1 de etil 3-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato (0.549 g, 1.62 mmol) se disuelve en THF (10 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (1.62 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. El pH se ajusta cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1-[8-(etoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]piperidina-4-carboxílico (0.50 g, 100 %) como un sólido casi blanco.

35 LCMS (Método A): m/z 311 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.1 min, UV inactivo ácido 1-[8-(Etoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]piperidina-4-carboxílico (0.50 g asume 1.62 mmol) se disuelve en DMF (8 mL) y se agregan clorhidrato de (1-metilciclobutil)amina (0.295 g, 2.44 mmol), HATU (0.926 g, 2.44 mmol) y DIPEA (1.05 g, 1.41 mL, 8.12 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 h y los solventes se retiran in vacuo. El residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se pasa a través de un cartucho separador de fase. Los solventes del filtrado orgánico se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 25 mL por min, gradiente 0 % a 10 % MeOH en DCM]) para dar etil 3-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato isómero 1 (0.208 g, 34 %) como una goma amarilla clara.

45 Datos en la Tabla 3

Ruta b

50 Procedimiento típico para la preparación de amidas por medio de aminación reductora de NaCNBH<sub>3</sub> y acomplamiento HATU, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 5 Isómero 1, etil 3-[4-metoxi-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato



Se disuelve clorhidrato de metil éster de ácido 4 -Metoxipiperidina-4 -carboxílico (0.500 g, 2.38 mmol) en metanol (2 mL) y se trata con  $K_2CO_3$  (0.329 g, 2.38 mmol) en un mínimo de agua para desalinizar. La mezcla se concentra in vacuo y se hace azeotrópica hasta secado con tolueno. El residuo y N-etoxicarbonilnortropinona (0.470 g, 2.39 mmol) se disuelven en metanol (20 mL) y se agrega cloruro de zinc (0.975 g, 7.15 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50° C, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 2 h luego se enfría a temperatura ambiente. Se agrega  $NaCNBH_3$  (0.299 g, 4.77 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los solventes se retiran in vacuo, el residuo se diluye con DCM y se trata con solución saturada de  $NaHCO_3$ , la mezcla heterogénea resultante se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se lava con solución saturada de  $NaHCO_3$ , solución saturada de  $NaCl$  y se seca sobre  $MgSO_4$ . Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63  $\mu m$ , 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil 3 -[4 -metoxi-4 -(metoxicarbonil)piperidin-1- il]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8- carboxilato como una mezcla separable de isómeros. Isómero 1 (0.097 g, 12 %) como un aceite amarillo pálido y el Isómero 2 (0.022 g, 2.5 %) como un aceite amarillo pálido.

LCMS (Método A): Isómero 1 m/z 355 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.47-1.50 min, UV inactivo.

LCMS (Método A): Isómero 2 m/z 355 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.47 min, UV inactivo.

Isómero 1 de etil 3 -[4 -metoxi- 4 -(metoxicarbonil)piperidin-1- il]-8- azabicyclo[3.2.1]octano-8- carboxilato (0.097 g, 0.27 mmol) se disuelve en THF (5 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (0.3 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 días. El pH se ajusta cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1- [8- (etoxicarbonil)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3 -il]-4 -metoxipiperidina-4 -carboxílico (0.093 g, 100 %) como un sólido casi blanco.

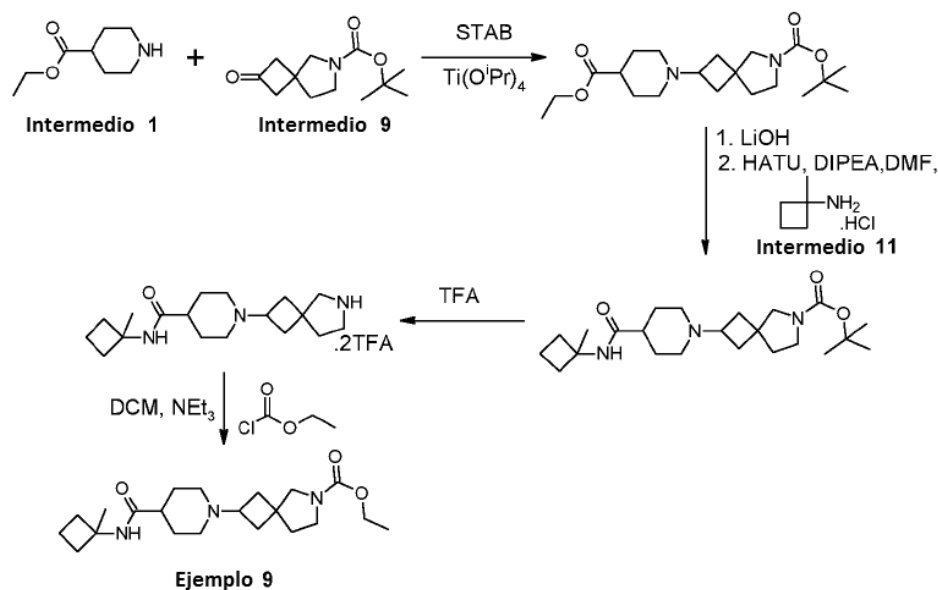
LCMS (Método A): m/z 341 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.83 min, UV inactivo.

Se disuelve ácido 1- [8- (Etoxicarbonil)-8- azabicyclo[3.2.1]oct- 3 -il]-4 -metoxipiperidina-4 -carboxílico (0.093 g, asume 0.27 mmol) en DMF (5 mL) y se agregan clorhidrato de (1- metilciclobutil)amina (0.05 g, 0.411 mmol), HATU (0.156 g, 0.41 mmol) y DIPEA (0.177 g, 0.24 mL, 1.37 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 60 h y los solventes se retiran in vacuo. El residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de  $NaHCO_3$ , la capa orgánica se lava con solución saturada de  $NaCl$  y se seca ( $MgSO_4$ ). Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63  $\mu m$ , 60 Å, 25 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil 3 -[4 -metoxi-4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]-8- azabicyclo[3.2.1]octano-8- carboxilato isómero 1 (0.028 g, 25 %) como una goma amarilla pálida.

Datos en la Tabla 3

Ruta c

Procedimiento típico para la preparación de carbamatos por medio de acoplamiento de cloroformiato, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 9, etil 2-{4 -[(1- metilciclobutil) carbamoil]piperidin-1- il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato



Se disuelven etil piperidina-4 -carboxilato (0.35 g, 0.32 mL, 2.22 mmol) y ácido 6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxílico, 2-oxo-, 1,1- dimetiletil éster (0.500 g, 2.22 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente y se agrega isopropóxido de titanio (4.12 g, 4.40 mL, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregan STAB (0.694 g, 0.72 mL, 2.44 mmol) y ácido acético (0.05 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se apaga con la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se separa y se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 5 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.739 g, 90.9 %) como un aceite amarillo pálido.

LCMS (Método A): m/z 367 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.94/1.99 min, UV inactivo tert-Butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin- 1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.739 g, 2.02 mmol) se disuelve en THF (10 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (2.02 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se ajusta a pH 5 mediante la adición de solución de HCl 1 M y los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1- [6-(tert-butoxicarbonil)-6-azaspiro[ 3.4]oct-2-il]piperidina-4 -carboxílico, que se utiliza crudo en la reacción posterior.

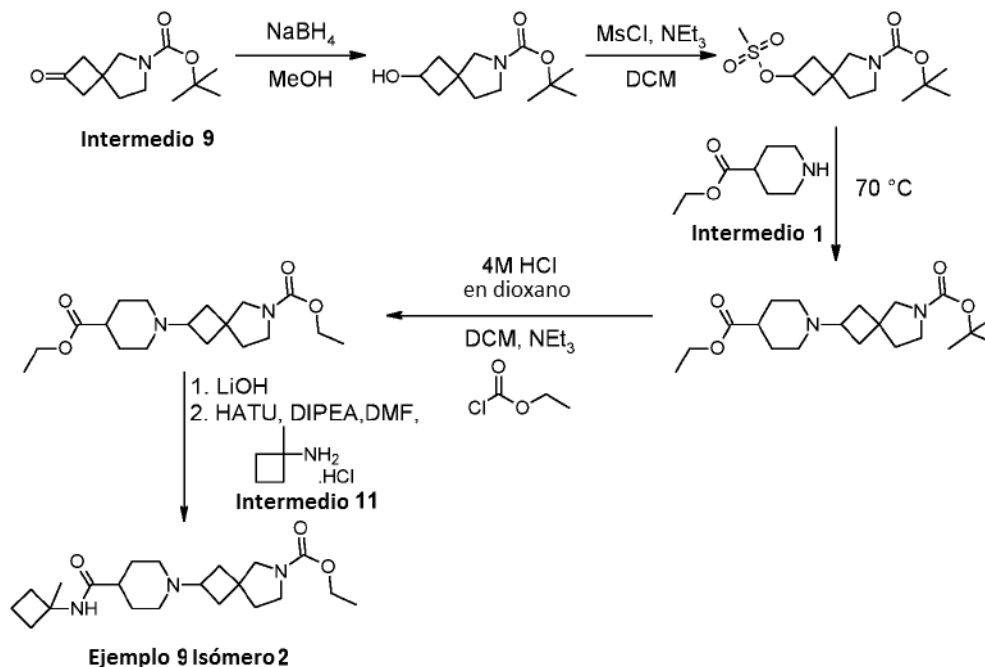
LCMS (Método A): m/z 339 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.12 min, UV inactivo ácido 1- [6-(tert-Butoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct- 2-il]piperidina-4 -carboxílico se disuelve en DMF (5 mL) y se agregan clorhidrato de (1- metilciclobutil)amina (0.37 g, 3.03 mmol), HATU (0.844 g, 2.22 mmol) y DIPEA (1.305 g, 10.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-[4 -(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.627 g, 76.7 %) como una espuma blanca.

LCMS (Método A): m/z 406 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.81 min, UV inactivo tert-Butil 2-[4 -(1- metilciclobutil)carbamoil] piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.627 g, 1.55 mmol) se disuelve en DCM (8 mL) y se agrega TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, luego los solventes se retiran in vacuo, para dar 1- (6-azaspiro[3.4]oct-2-il)-N-(1- metilciclobutil)piperidina-4 -carboxamida trifluoroacetato como un aceite amarillo oscuro que se utiliza directamente sin purificación adicional. El residuo se disuelve en DCM (10 mL) y se agregan NEt<sub>3</sub> (0.49 g, 0.65 mL, 4.64 mmol) y cloroformato de etilo (0.25 mg, 0.18 mL, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 µm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil 2-[4 -(1- metilciclobutil)carbamoil] piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.04 g, 13 %) como una goma amarilla como una mezcla de diastereómeros.

Datos en la Tabla 3

## Ruta d

5 Procedimiento típico para la preparación de single diastereoisómeros, seguido por acoplamiento de cloroformiato, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 9 Isómero 2, etil 2-[4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]- 6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato



10 Se reduce ácido 6-Azaspiro[3.4]octano-6-carboxílico, 2-oxo-, 1,1- dimetiletil éster (3.00 g, 13.33 mmol) al alcohol, se hace reaccionar bajo condiciones de mesilación y los diastereoisómeros resultantes se separan de acuerdo con la información detallada en la patente WO 2010/089510, para producir tert-butil 2-[(metilsulfonil)oxi]-6-azaspiro[3.4]octano-6- carboxilato isómero 1 (1.79 g, 44 % durante dos etapas) como un sólido cristalino blanco y el isómero 2 (0.965 g, 24 % durante dos etapas) como un sólido cristalino blanco.

15 LCMS (Método B): Isómero 1; m/z 306 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 3.36 min, UV inactivo

20 LCMS (Método B): Isómero 2; m/z 306 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 3.39 min, UV inactivo tert-Butil 2-[(metilsulfonil)oxi]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato isómero 1 (1.79 g, 5.73 mmol) y etil isonipeotato (4.49 g, 28.62 mmol) se calientan a 65 ° C durante 5 días. La mezcla de reacción se reduce en volumen in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 100 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 1 % a 4.5 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano- 6-carboxilato (0.264 g, 12.5 %) como un aceite amarillo.

25 LCMS (Método A): m/z 367 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.97 min, UV inactivo.

30 tert-Butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]- 6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.080 g, 0.22 mmol) se agita en DCM (10 mL) a temperatura ambiente y se trata con HCl 4 M/dioxano (1 mL). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra in vacuo para dar un sólido amarillo que se utiliza directamente sin purificación adicional. El residuo se disuelve en DCM (10 mL) y se agregan NEt<sub>3</sub> (0.066 g, 0.1 mL, 0.66 mmol) y cloroformiato de etilo (0.036 g, 0.03 mL, 0.32 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 8 % MeOH en DCM]) para dar etil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin- 1- il]-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.069 g, 93 %) como un aceite ámbar.

35 LCMS (Método A): m/z 339 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.71 min, UV inactivo.

40 Etil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.069 g, 0.20 mmol) se disuelve en THF (4 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (0.31 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se ajusta a pH 5 mediante la adición de solución de HCl 1 M y los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1- [6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct- 2-il]piperidina-4 -carboxílico que se utiliza directamente sin purificación adicional.

LCMS (Método A): m/z 311 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.10 min, UV inactivo.

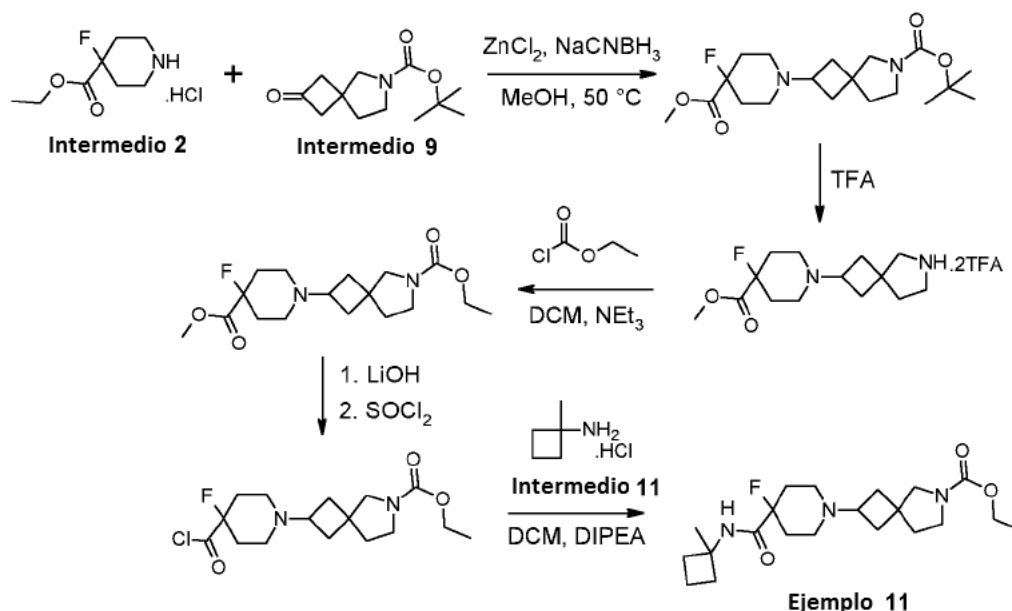
Se disuelve ácido 1- [6-(Etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2- il]piperidina-4 -carboxílico (0.368 g, 1.10 mmol) en DMF (8 mL) y se agregan clorhidrato (1- metilciclobutil)amina (0.200 g, 1.64 mmol), HATU (0.458 g, 1.21 mmol) y DIPEA (0.708 g, 5.45 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 1 % a 8 % MeOH en DCM]) para dar etil 2-{4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato isómero 2 (0.147 g, 35.5 %) como una espuma blanca.

Datos en la Tabla 3

Ruta e

15

Procedimiento típico para la preparación de amidas por medio de aminación reductora de NaCNBH<sub>3</sub> y acoplamiento de cloruro ácido, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 11, etil 2-{4 -fluoro-4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin- 1- il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato



20

Se disuelve clorhidrato de Etil-4 -fluoropiperidina-4 -carboxilato (0.376 g, 1.77 mmol) en metanol (5 mL) y se trata con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.244 g, 1.77 mmol) en un mínimo de agua para desalinizar. La mezcla se concentra in vacuo y se hace azeotrópica hasta secado con tolueno. El residuo se disuelve en metanol (10 mL) y se agrega cloruro de zinc (0.969 g, 7.11 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50° C, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 2 h luego se enfría a temperatura ambiente. Se agrega NaCNBH<sub>3</sub> (0.222 g, 3.54 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 50° C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los solventes se retiran in vacuo, el residuo se diluye con DCM y se trata con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la mezcla heterogénea resultante se filtra a través de una almohadilla de celita y el filtrado se lava con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 1 % a 9 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-{4 -fluoro-4 -(metoxicarbonil)piperidin-1- il}-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.300 g, 46 %) como un aceite incoloro.

35

LCMS (Método A): m/z 371 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.79 y 1.82 min, UV inactivo.

Ocurre transesterificación bajo estas condiciones de reacción. Se disuelve tert-Butil 2-{4 -fluoro-4 -(metoxicarbonil)piperidin-1- il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.300 g, 0.81 mmol) en DCM (4 mL) y se agrega TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, luego los solventes se retiran in vacuo, para dar etil 1- (6-azaspiro[3.4]oct- 2-il)-4 -fluoropiperidina-4 -carboxilato trifluoroacetato, como un aceite amarillo oscuro que se utiliza directamente sin purificación adicional. El residuo se disuelve en DCM (8 mL) a temperatura ambiente. Se agregan NEt<sub>3</sub> (0.246 g, 0.34 mL, 2.43 mmol) y cloroformato de etilo (0.176 g, 0.16 mL, 1.62 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de

40

NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil 2-[4 -fluoro-4 -(metoxicarbonil) piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.440 g, 158 % impuro) como un aceite amarillo pálido.

5

LCMS (Método A): m/z 343 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.56 y 1.59 min, UV inactivo.

Se disuelve Etil 2-[4 -fluoro-4 -(metoxicarbonil) piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (asume 0.81 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (0.81 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. El pH se ajusta cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1- [6-(etoxicarbonil)- 6-azaspiro[3.4]oct-2-il]-4 -fluoropiperidina-4 -carboxílico como un sólido casi blanco, que se utiliza directamente sin purificación adicional.

10

LCMS (Método A): m/z 329 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.79 y 0.86 min, UV inactivo.

Se suspende ácido 1- [6-(etoxicarbonil)-6- azaspiro[3.4]oct-2-il]-4 -fluoropiperidina-4 -carboxílico crudo en cloruro de tionilo (3 mL) y la reacción se agita a 90 ° C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se concentra in vacuo. El residuo se disuelve en DCM (5 mL) y se agregan clorhidrato de (1- metilciclobutil)amina (0.196 g, 1.62 mmol) y DIPEA (0.523 g, 0.71 mL, 4.05 mmol), la mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 6 % de MeOH en DCM]) para dar etil 2-[4 -fluoro-4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin- 1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.09 g, 28 %) como una goma amarilla pálida como una mezcla de diastereómeros.

20

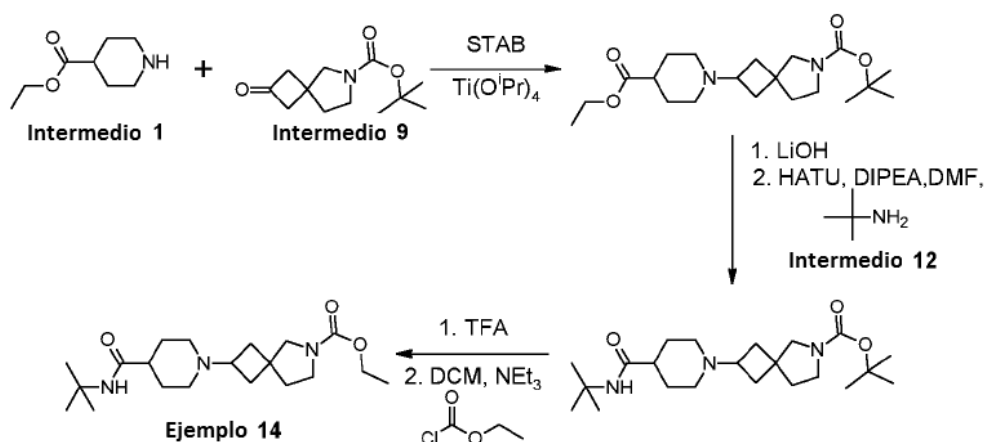
Datos en la Tabla 3

25

Ruta f

Procedimiento típico para la preparación de amidas, seguido por acoplamiento de cloroformiato, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 14, etil 2-[4 -(tert-butilcarbamoil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato

30



Se disuelven etil piperidina-4 -carboxilato (0.35 g, 0.32 mL, 2.22 mmol) y ácido 6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxílico, 2-oxo-, 1,1- dimetiletil éster (0.500 g, 2.22 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente y se agrega isopropóxido de titanio (4.12 g, 4.40 mL, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregan STAB (0.694 g, 0.72 mL, 2.44 mmol) y ácido acético (0.05 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se apaga con la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se separa y se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 5 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.739 g, 90.9 %) como un aceite amarillo pálido.

35

40

LCMS (Método A): m/z 367 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.94/1.99 min, UV inactivo

tert-Butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin- 1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.739 g, 2.02 mmol) se disuelve en THF (10 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (2.02 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se ajusta a pH 5 mediante la adición de solución de HCl

45

1 M y los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1- [6-(tert-butoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidina-4 -carboxílico, que se utiliza crudo en la reacción posterior.

LCMS (Método A): m/z 339 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.12 min, UV inactivo

5 se disuelve ácido 1- [6-(tert-Butoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidina-4 -carboxílico en DMF (2 mL) y se agregan t-butilamina (0.087 g, 1.20 mmol), HATU (0.227 g, 0.60 mmol) y DIPEA (0.193 g, 1.50 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil-2-[4 -(tert-butilcarbamoil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.071 g, 60.5 %) como un aceite amarillo.

LCMS (Método A): m/z 394 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.79 min, UV inactivo

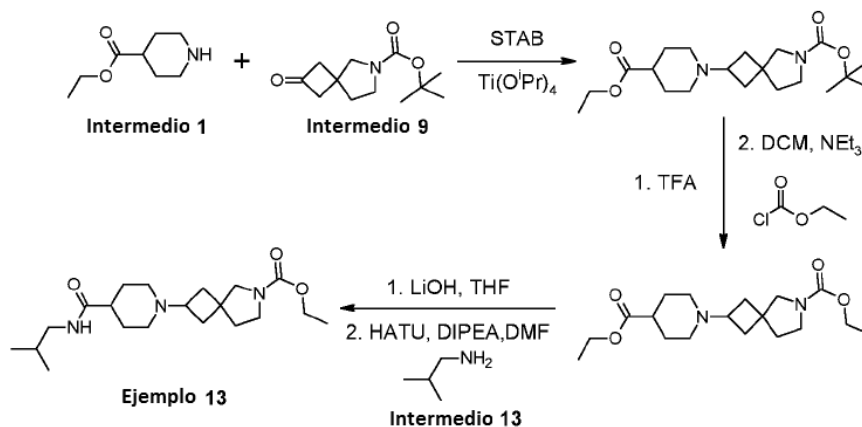
15 se disuelve tert-Butil-2-[4 -(tert-butilcarbamoil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.627 g, 1.55 mmol) en DCM (4 mL) y se agrega TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, luego los solventes se retiran in vacuo, para dar trifluoroacetato 1- (6-azaspiro[3.4]oct-2-il)-N-tert-butilpiperidina-4 -carboxamida (1:2) como un aceite que se utiliza directamente sin purificación adicional. El residuo se disuelve en DCM (8 mL) y se agregan NEt<sub>3</sub> (0.056 g, 0.08 mL, 0.54 mmol) y cloroformiato de etilo (0.024 mg, 0.02 mL, 0.22 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil 2-[4 -(tert-butilcarbamoil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.027 g, 41 %) como un sólido casi blanco como una mezcla de diastereómeros.

Datos en la Tabla 3

Ruta g

30

Procedimiento alternativo para la preparación de carbamatos por medio de acoplamiento de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 13, etil 2-[4 -(2-metilpropil)carbamoil]piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato



35

Se disuelven etil piperidina-4 -carboxilato (0.35 g, 0.32 mL, 2.22 mmol) y ácido 6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxílico, 2-oxo-, 1,1- dimetiletil éster (0.500 g, 2.22 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente y se agrega isopropóxido de titanio (4.12 g, 4.40 mL, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Se agregan STAB (0.694 g, 0.72 mL, 2.44 mmol) y ácido acético (0.05 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se apaga con la adición de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se separa y se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 5 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.739 g, 90.9 %) como un aceite amarillo pálido.

45

LCMS (Método A): m/z 367 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.94/1.99 min, UV inactivo



tert-Butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin- 1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (3.00 g, 8.20 mmol) se disuelve en DCM (40 mL) y se agita con HCl 4 M en Dioxano (10 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentra in vacuo para dar trifluoroacetato etil 1- (6-azaspiro[3.4]oct- 2-il)piperidina-4 -carboxilato (1:2) como un sólido rosa pálido que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disuelve el residuo de etil 1- (6-azaspiro[3.4]oct-2-il)piperidina-4 -carboxilato trifluoroacetato (1:2) en DCM (40 mL) y se agregan NEt<sub>3</sub> (2.49 g, 3.42 mL, 24.6 mmol) y cloroforniato de etilo (1.07 g, 0.93 mL, 9.84 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin- 1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (2.474 g, 89 %) como un aceite naranja.

LCMS (Método A): m/z 339 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.67/ 1.71 min, UV inactivo.

Se disuelve etil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (2.474 g, 7.32 mmol) en THF (25 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (7.32 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se ajusta a pH 5 mediante la adición de solución de HCl 1 M y los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1- [6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[ 3.4]oct-2-il]piperidina-4 -carboxílico que se utiliza directamente sin purificación adicional.

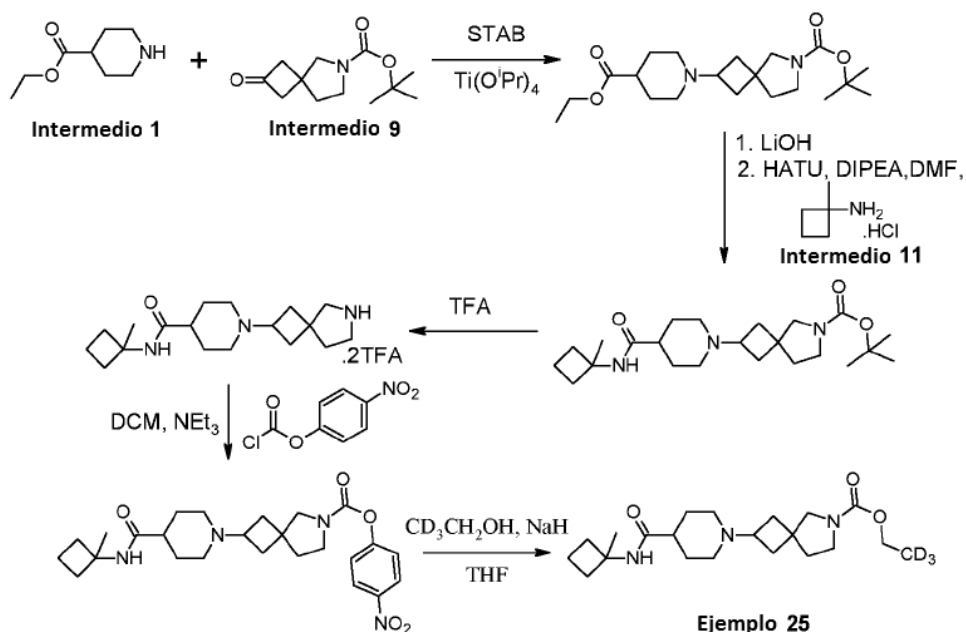
LCMS (Método A): m/z 311 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.85/ 0.91 min, UV inactivo.

Se disuelve ácido 1- [6-(Etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct- 2-il]piperidina-4 -carboxílico (0.200 g, 0.65 mmol) en DMF (5 mL) se agregan isobutilamina (0.071 g, 0.97 mmol), HATU (0.270 g, 0.71 mmol) y DIPEA (0.417 g, 3.23 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, la capa orgánica se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil 2-[4 -(2-metilpropil)carbamoil] piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.089 g, 37.7 %) como una goma amarilla pálida como una mezcla de diastereómeros.

Datos en la Tabla 3

Ruta h

Procedimiento alternativo para la preparación de carbamatos por medio de activación de para-nitro fenilcarbamato, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 25, (2,2,2-trideutero)etil 2-[4 -(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin- 1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato



Se disuelven etil piperidina-4 -carboxilato (0.35 g, 0.32 mL, 2.22 mmol) y ácido 6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxílico, 2-oxo-, 1,1- dimetiletil éster (0.500 g, 2.22 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente y se agrega isopropóxido de titanio (4.12 g, 4.40 mL, 14.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1h. Se agregan STAB (0.694 g, 0.72 mL, 2.44 mmol) y ácido acético (0.05 mL) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente

5 durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se apaga con la adición de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL) y se agita durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluye con DCM y se filtra a través de una almohadilla de celita. El filtrado se separa y se lava con solución saturada de  $\text{NaCl}$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63  $\mu\text{m}$ , 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 5 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.739 g, 90.9 %) como un aceite amarillo pálido.

10 LCMS (Método A): m/z 367 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.94/1.99 min, UV inactivo se disuelve tert-Butil 2-[4 -(etoxicarbonil)piperidin- 1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.739 g, 2.02 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente y se agrega solución de LiOH 1 M (2.02 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se ajusta a pH 5 mediante la adición de solución de HCl 1 M y los solventes se retiran in vacuo, para dar ácido 1- [6-(tert-butoxicarbonil)-6-azaspiro[ 3.4]oct-2-il]piperidina-4 -carboxílico, que se utiliza crudo en la reacción posterior.

15 LCMS (Método A): m/z 339 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 0.12 min, UV inactivo se disuelve ácido 1- [6-(tert-Butoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct- 2-il]piperidina-4 -carboxílico en DMF (5 mL) y se agregan clorhidrato de (1- metilciclobutil)amina (0.37 g, 3.03 mmol), HATU (0.844 g, 2.22 mmol) y DIPEA (1.305 g, 10.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , la capa orgánica se lava con solución saturada de  $\text{NaCl}$  y se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ . Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63  $\mu\text{m}$ , 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar tert-butil 2-[4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.627 g, 76.7 %) como una espuma blanca.

25 LCMS (Método A): m/z 406 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.81 min, UV inactivo tert-Butil 2-[4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil] piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.747 g, 1.84 mmol) se disuelve en DCM (8 mL) y se agrega TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, luego los solventes se retiran in vacuo, para dar trifluoroacetato 1- (6-azaspiro[3.4]oct-2-il)-N-(1-metilciclobutil)piperidina-4 -carboxamida como un aceite amarillo oscuro que se utiliza directamente sin purificación adicional. El residuo se disuelve en DCM (10 mL) y se agregan  $\text{NEt}_3$  (0.56 g, 0.77 mL, 5.52 mmol) y cloroformiato 4 -nitrofenilo (0.555 g, 2.76 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se retiran in vacuo, y el residuo se somete a partición entre DCM (15 mL) y solución de NaOH 1 N (15 mL). La capa acuosa se extrae con DCM (4 x 20 mL), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se evapora. El residuo se semipurifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63  $\mu\text{m}$ , 60 Å, 25 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar 4 -nitrofenil 2-[4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.60 g, 69 %) como una goma amarilla como una mezcla de diastereómeros.

40 LCMS (Método C): m/z 471 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 4.60 min, UV activo. Se disuelve etanol-2,2,2-d3 (0.186 g, 0.22 mL, 3.78 mmol) en THF (12.6 mL) y se enfría a 0 ° C. Se agrega hidruro de sodio (0.202 g, 5.044 mmol) y se agita durante 1 h. Se agrega 4 -Nitrofenil 2-[4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.600 g, 1.26 mmol) disuelto en THF (12.6 mL) y la mezcla se agita durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se somete a partición entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc (4 x 30 mL), se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se evapora. El residuo se semipurifica mediante cromatografía de columna (fase normal, [Cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63  $\mu\text{m}$ , 60 Å, 25 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para dar etil-2,2,2-d3 2-[4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (0.240 g, 50 %) como una goma amarilla como una mezcla de diastereómeros. La separación de los diastereómeros se logra por medio de HPLC preparativo para dar (2,2,2-trideuterio)etil 2-[4 -[(1- metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1- il]-6-azaspiro[ 3.4]octano-6-carboxilato isómero 1 (0.094 g, 39 %) como una goma casi blanca y el isómero 2 (0.085 g, 35 %) como una goma casi blanca.

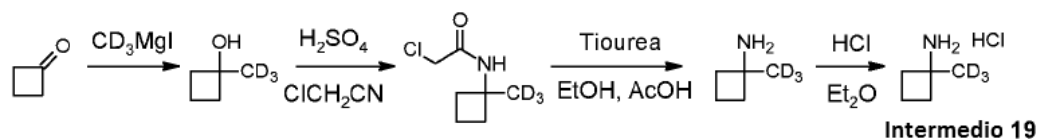
Datos en la Tabla 3

Síntesis de los intermedios:

55 Ruta i

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 19, clorhidrato de 1- (1,1,1- trideuterometil) ciclobutan-1- amina

60



5 Se agita magnesio (2.67 g, 110 mmol) en éter seco en un matraz de tres cuellos equipado con termómetro y embudo de goteo. Se carga yoduro 1,1,1- Trideuterometilo (6.24 mL, 100 mmol) en éter de dietilo (40 mL) al embudo de goteo y se agrega un cristal pequeño a la suspensión de magnesio. La suspensión de magnesio se calienta brevemente hasta que se disipa la coloración de yodo luego se agrega en forma de gotas solución de yoduro de 1,1,1- trideuterometilo (provocando un exotermo pequeño). Una vez se completa la adición, la mezcla se calienta a 32 ° C durante 30 mins luego se enfría a 0 ° C. Se disuelve ciclobutanona (5 mL, 67 mmol) en éter de dietilo (20 mL), se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. La solución se agrega en forma de gotas a la mezcla de reacción, se mantiene a temperatura de <15 ° C, luego se deja alcanzar temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se somete a partición entre cloruro de amonio acuoso (100 mL) y éter de dietilo (100 mL) y se extrae 4 veces más con éter. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra (250 mbar, 40 ° C) para dar un aceite amarillo (5.9 g, 75 %).

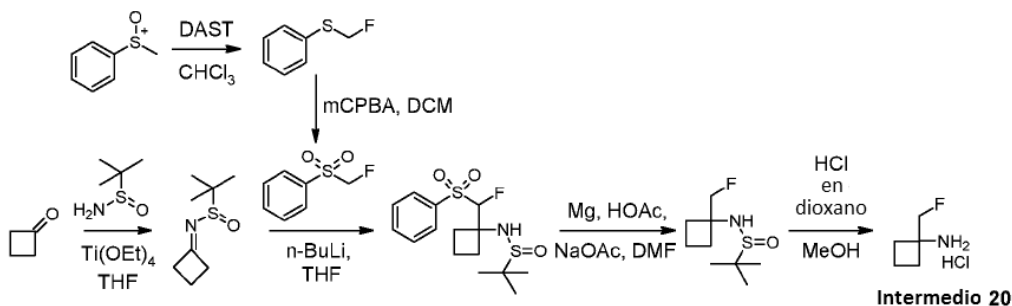
15 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41- 1.52 (1H, m), 1.60-1.81 (2H, m), 1.95-2.06 (4H, m). Se agrega cloroacetnitrilo (21.6 mL, 340 mmol) a una solución de 1- (1,1,1- trideuterometil)ciclobutan-1- ol (10.14 g, 113.7 mmol) y ácido acético (3.1 mL). La mezcla se enfría a 0 ° C y se agrega en forma de gotas ácido sulfúrico concentrado (18.3 mL). Una vez se completa la adición la solución se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La reacción se vierte en hielo/agua (200 mL) y se extrae con diclorometano (3x150 mL). Las capas orgánicas se lavan, se lavan con solución acuosa de carbonato de sodio (100 mL) y solución salina (100 mL), se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para dar un aceite amarillo. Este aceite se hace azeotrópico con tolueno para dar un sólido beige (19.7 g, 105 %) que se utiliza directamente sin purificación.

25 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.79 - 1.90 (2H, m), 1.99 - 2.06 (2H, m), 2.23 - 2.32 (2H, m), 3.94 (2H, s), 6.59 (1 H, bs). Una solución de 2-cloro-N-(1- (1,1,1- trideuterometil)ciclobutil)acetamida (10 g, 60.7 mmol) y tiourea (5.69 g, 74.8 mmol) en etanol (45 mL) y ácido acético (6.1 mL) se pone en reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra a aproximadamente 22 mL. A la mezcla se agrega agua (45 mL) y se filtra para retirar el precipitado. El filtrado se lava con éter de dietilo (100 mL, se descarta) luego se basicifica con NaOH (ac.) a pH 13. La capa básica se extrae con diclorometano (4x100 mL), se combina y se seca sobre sulfato de sodio y se concentra (200 mbar, 40 ° C) para dar un aceite amarillo (2.08 g). El aceite se disuelve en éter de dietilo (80 mL) y se agita con HCl mientras se agrega en forma de gotas éter de dietilo (17 mL, 2 M). El precipitado resultante se filtra, se lava con éter de dietilo luego se seca bajo vacío a 40 ° C para dar clorhidrato de 1- (1,1,1- trideuterometil) ciclobutan-1- amina (2.35 g, 31 %).

35 <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 1.79 - 1.89 (2H, m), 1.98 - 2.03 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m). <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 13.0, 22.5 (m), 32.0, 54.0.

#### Ruta j

40 Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 20, clorhidrato de 1- (fluorometil) ciclobutan-1- amina



45 A una solución agitada de (metilsulfenil)benceno (23.0 g, 164 mmol) en cloroformo (80 mL) bajo argón a temperatura ambiente se agrega trifluoruro dietilaminosulfuro (43.0 mL, 328 mmol) en forma de gotas y la mezcla de reacción se agita durante 2 días a esta temperatura luego a 60 ° C durante la noche. La mezcla se agrega en forma de gotas a una solución agitada de hidrogen carbonato de sodio acuoso saturado a 0 ° C luego se extrae 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para dar (fluorometil)(fenil)sulfano (20.0 g, 86 %) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.64 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 7.38 - 7.24 (m, 3H), 7.53 - 7.46 (m, 2H).

A una solución agitada de (fluorometil)(fenil)sulfano (20.0 g, 140 mmol) en diclorometano (300 mL) se agrega ácido meta- cloroperoxibenzoico (84.0 g, 475 mmol) en forma de porciones a 0 ° C. La mezcla de reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se vierte en una solución agitada de hidrogen carbonato de sodio acuoso saturado a 0 ° C, luego se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para dar un aceite amarillo. El residuo se purifica mediante flash cromatografía de columna sobre sílice (eluyente: heptano:acetato de etilo, 9:1 A 4:1) para dar ((fluorometil)sulfonyl)benzene (22.9 g, 93 %) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.05 (s, 1H), 7.63 (t, 2H), 7.73 (t, 1H), 7.97 (d, 2H).

Una mezcla de etóxido de titanio (IV) (22.4 mL, 107 mmol) y ciclobutanona (5.37 mL, 71.0 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) se agita durante 10 minutos. Se agrega tert-butanosulfonamida (7.17 g, 59.0 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentra y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava con hidrogen carbonato de sodio acuoso saturado, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar N-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfonamida (9.51 g, 77 %) como un aceite amarillo pálido que se utiliza directamente sin purificación.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (s, 9H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 1 H), 3.52 - 3.37 (m, 1 H).

LCMS (Método D): m/z 174 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.10 min.

A una solución agitada de ((fluorometil)sulfonyl)benzene (5.0 g, 28.7 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a -78 ° C bajo argón se agrega n-butil litio (18.0 mL, 28.7 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 40 minutos a esta temperatura. Se agrega N-ciclobutilideno-2-metilpropano-2-sulfonamida (3.23 g, 18.7 mmol) a la mezcla a -78 ° C y la mezcla de reacción se deja calentar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de agua y se extrae 3 veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para proporcionar un aceite marrón. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre sílice (eluyente: heptano:acetato de etilo, 3:2 a 2:3) para dar N-(1- (fluoro(fenilsulfonyl)metil)ciclobutil)- 2-metilpropano-2-sulfonamida (3.00 g, 33 %) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (s, 9H), 1.96 - 1.82 (m, 1 H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 2.38 - 2.26 (m, 1 H), 2.59 - 2.43 (m, 1 H), 2.91 - 2.76 (m, 1 H), 5.04 (s, 1 H), 5.53 - 5.55 (m, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 2H), 7.62 - 7.65 (m, 1 H), 7.93 - 7.95 (m, 2H).

LCMS (Método D): m/z 348 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.54 min.

A una solución agitada de N-(1- (fluoro(fenilsulfonyl)metil)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1.50 g, 4.32 mmol) en N,N-dimetilformamida (270 mL) se agrega una solución regulada de acetato de sodio (22.6 g, 276 mmol) en ácido acético (34.6 mL) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se agregan virutas de magnesio (6.92 g, 289 mmol) y la mezcla se agita at 65 ° C durante 24 horas. La mezcla se trata con agua e hidrogen carbonato de sodio acuoso saturado y se extrae 3 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para dar un aceite amarillo. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna flash sobre sílice (eluyente: heptano:acetato de etilo 1:1 a 0:1) para dar N-(1- (fluorometil)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (560 mg, 53 %) como un aceite amarillo pálido.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (s, 9H), 1.99 - 1.68 (m, 2H), 3.62 (br s, 1 H), 4.36 - 4.38 (m, 1 H), 4.52 - 4.54 (m, 1 H).

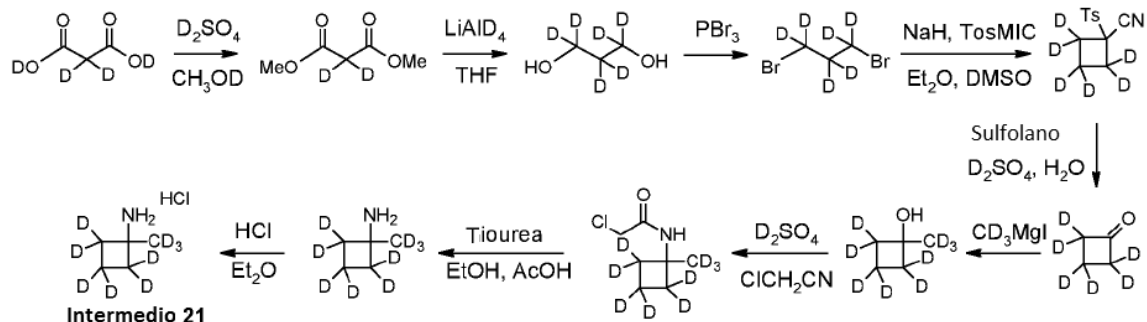
A una solución agitada de N-(1- (fluorometil)ciclobutil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1.50 g, 7.23 mmol) en metanol (20 mL) se agrega ácido clorhídrico (20 mL, 7.23 mmol, 4 M en dioxano) a 0 ° C bajo argón y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla se concentra y el producto crudo se tritura en éter de dietilo y tert-butil metil éter para dar el producto deseado clorhidrato 1- (fluorometil)ciclobutan-1- amina (0.90 g, 90 %).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92 - 1.76 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 2H), 2.36 - 2.16 (m, 2H), 4.54 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 8.68 (br s, 2H).

LCMS (Método D): m/z 104 (M+H)<sup>+</sup> (ES<sup>+</sup>), a 1.31 min.

Ruta k

Procedimiento típico para la preparación de aminas, como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 21, clorhidrato 1- (1,1,1- trideuterometil)-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutan-1- amina



Se agitan ácido malónico-d4 (165 g, 1.53 mol), ácido sulfúrico-d2 (5.0 mL) y metan(ol-d) (330 mL) en diclorometano (825 mL) a temperatura ambiente durante 4 días. Se agrega óxido de deuterio (100 mL) y las fases se separan. La fase acuosa se vuelve a extraer con diclorometano (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para dar un aceite incoloro. El residuo se purifica mediante destilación (bp: 105 ° C a 25 mmHg) para dar el producto deseado dimetil éster de ácido 2,2-dideuteriomalónico (161 g, 79 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.76 (s, 6H).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 40.7, 52.6, 167.0. GC (Método F): 20 min, a 11.91 min, 99.65 %.

La reacción se lleva a cabo en 2 tandas de 80.5 g. Se agrega en forma de porciones deuterio de aluminio y litio (40.0 g, 0.90 mol) a tetrahidrofurano anhidro (1.0 L) bajo argón y se enfría a 0 ° C. Se agrega lentamente dimetil éster de ácido 2,2-Dideuterio-malónico (80.5 g, 0.60 mol) en tetrahidrofurano anhidro (300 mL) manteniendo lentamente la temperatura por debajo de 35 ° C y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua (40 mL) cuidadosamente seguido por hidróxido de sodio (40 mL, solución acuosa al 15 %), luego agua adicional (120 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtra a través de lavado de celita con tetrahidrofurano:metanol (1:3, 1.0 L) y el filtrado se concentra para dar un residuo crudo (76.0 g). Las sales de aluminio se suspenden en acetato de etilo:metanol (2:1, 3.0 L), se agitan durante 1 hora, se filtran y el filtrado se concentra para dar un cultivo adicional de residuo crudo (126 g). Los dos residuos se lavan y se purifican mediante destilación para dar el producto deseado 1,1,2,2,3,3 -hexadeuterio-propano-1,3 -diol (56.0 g, 57 %).

<sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 35.1, 57.6, 171.0

GC (Método F): 20 min, a 10.96 min, 99.22 %.

La reacción se lleva a cabo en 2 tandas. Se agrega en forma de porciones N-bromosuccinimida (196 g, 1.10 mol) a una solución de 1,1,2,2,3,3 -hexadeuterio-propano-1,3 -diol (28.0 g, 0.368 mol) y trifenil fosfina (289 g, 1.10 mol) en acetonitrilo (500 mL) y diclorometano (500 mL) manteniendo la temperatura por debajo de 35 ° C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega hexano (1 L) y las capas se separan y se vuelven a extraer con hexano (400 mL). Las capas de hexano combinadas se lavan con hidróxido de sodio (250 mL, 2 M), luego sulfato de sodio acuoso saturado (200 mL), solución salina (200 mL), se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se tritura con heptano y el sólido se retira mediante filtración. El filtrado se concentra y el residuo se tritura una segunda vez con heptano. El sólido se retira mediante filtración y los filtrados de cada tanda se concentran para dar el producto crudo (44.0 g y 34.0 g respectivamente). Los residuos combinados se purifican mediante destilación para dar 1,1,2,2,3,3 -hexadeuterio-1,3 -dibromopropano (44.0 g, 62 %).

GC (Método F): 20 min, a 12.10 min, 73.71 %.

A una suspensión fría de hidruro de sodio (20.3 g, 508 mmol, 60 % de dispersión en aceite) en dimetilsulfóxido (450 mL) y éter de dietilo (110 mL) se agrega una solución de 1,1,2,2,3,3 -hexadeuterio-1,3 -dibromopropano (44.0 g, 213 mmol) e isocianuro p-toluenosulfonilmetilo (33.4 g, 171 mmol) en dimetilsulfóxido (100 mL) y éter de dietilo (25 mL) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita a 0 ° C durante 15 minutos luego se calienta a temperatura ambiente durante 1 hora. Durante este tiempo se precipita un sólido y la mezcla de reacción se hace sólida. Se agrega dimetilsulfóxido (200 mL), el sólido se rompe y la mezcla se agita durante 3 horas. Se agrega cuidadosamente agua (500 mL), el sólido se recolecta mediante filtración y se seca para dar 1- ((1- isociano-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutane)sulfonil)-4 -metilbenceno (41.6 g, 80 %) como un sólido marrón. Que se utiliza sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.46 (s, 3H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.83 - 7.86 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.2, 21.9, 30.8, 73.9, 129.9, 130.6, 146.5, 164.88.

A una solución de 1- ((1- isociano-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutano)sulfonyl)- 4 -metilbenceno (41.6 g, 172 mmol) en sulfolano destilado (120 mL) se agrega a una mezcla fría de ácido sulfúrico d2 (9.4 mL) y óxido de deuterio (9.4 mL) en una porción. La mezcla de reacción se somete a alto vacío (utilizando carbonato de potasio y trampas de hidróxido de potasio) y se calienta a 120 ° C. El producto se recolecta en un dedo frío antes de la bomba. El producto crudo se disuelve en éter de dietilo y las fases se separan. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra manteniendo el baño de agua a 40 ° C y la presión a 250 mbar para dar 2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutanona (5.45 g, 42 %) como un aceite amarillo pálido.

GC (Método F): 20 min, a 4.93 min, 99.03 %.

A una suspensión agitada de magnesio (8.70 g, 0.358 mol) y yodo (1 cristal) en éter de dietilo (25 mL) bajo argón se agrega unas pocas gotas de una solución de yoduro 1,1,1- trideuterometilo en éter de dietilo y la mezcla se calienta gentilmente durante 1 minuto hasta que se disipa el color. El yoduro 1,1,1- trideuterometilo restante (8.91 mL, 0.143 mol) en éter de dietilo (25 mL) se agrega en una proporción para controlar el exotermo y mantener la reacción a un reflujo gentil. Después que se completa la adición la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos luego se enfría a 0 ° C. Una solución de 2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutanona (5.45 g, 0.0720 mmol) en éter de dietilo (25 mL) se agrega lentamente tiempo durante el cual ocurre un exotermo hasta reflujo. La mezcla de reacción se agita a 0 ° C durante 30 minutos luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se apaga mediante la adición cautelosa de cloruro de amonio acuoso saturado, se diluye con agua (400 mL) luego éter de dietilo (400 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con éter de dietilo (400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran cuidadosamente para dar 1- (1,1,1- trideuterometil)-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutanol (2.42 g, 36 %).

GC (Método F): 20 min, a 5.84 min, 96.38 %.

A una solución agitada fría de 1- (1,1,1- trideuterometil)-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutanol (2.42 g, 25.4 mmol) en 2-cloroacetronitrilo (8.0 mL, 127 mmol) se agrega ácido acético-d4 (7.3 mL, 127 mmol) y ácido sulfúrico-d2 (4.2 mL, 76.3 mmol) y la mezcla de reacción se calienta lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. A la mezcla se agrega hielo y se extrae con diclorometano (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de carbonato de sodio (30 mL), luego solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran para dar 2-cloro- N-(1- (1,1,1- trideuterometil)-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutil)acetamida (3.95 g, 91 %).

LCMS (Método D): m/z 169 (M+H)+ (ES+), a 1.04 min.

A una solución agitada de 2-cloro-N-(1- (1,1,1- trideuterometil)-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutil)acetamida (8.52 g, 48.2 mol) en sustancias espirituosas metiladas industriales (50 mL) y ácido acético (10 mL) se agrega tiourea (7.60 g, 99.8 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante la noche. El sólido se retira mediante filtración y se lava con sustancias espirituosas metiladas industriales. Se agrega ácido clorhídrico (10 mL, 2 M) al filtrado luego se retiran las sustancias espirituosas metiladas industriales bajo presión reducida. El residuo se somete a partición entre éter de dietilo y agua. La capa acuosa se basifica a pH 10 mediante la adición de hidróxido de sodio (2 M) y se extrae con éter de dietilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio. Se agrega ácido clorhídrico (4 M en dioxano) y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentra y se hace azeotrópica 3 veces con tolueno y alcohol isopropílico para dar un sólido amarillo pálido. El sólido se tritura en éter de dietilo y se seca en un horno de vacío para dar clorhidrato de 1- (1,1,1- trideuterometil)-2,2,3,3,4,4 -hexadeuterociclobutan-1- amina (1.29 g, 43 %).

LCMS (Método E): m/z 95 (M+H)+ (ES+), a 0.92 min.

GC (Método G): 30 min, a 20.56 min, 90.57 %.

Tabla 2 Materiales de partida e intermedios

Tabla 2		
Intermedio	Nombre	Datos
1	piperidina-4-carboxilato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 1126-09-6
2	Clorhidrato de 4-fluoropiperidina-4-carboxilato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 845909-49-1
3	Clorhidrato de 4-metoxipiperidina-4-carboxilato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 1190314-13-6
4	3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 32499-64-2
5	3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de tert-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 185099-67-6
6	3-oxo-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de tert-	Disponible comercialmente, CAS:

Intermedio	Nombre	Datos
	butilo	512822-27-4
7	3-oxo-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de tert-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 359779-74-1
8	5-oxohexahidro ciclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 148404-28-8
9	2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de tert-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 203661-71-6
10	6-oxo-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de tert-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 1363382-39-1
11	Clorhidrato de (1-metilciclobutil)amina	Disponible comercialmente, CAS: 174886-05-6
12	tert-butilamina	Disponible comercialmente, CAS: 75-64-9
13	isobutilamina	Disponible comercialmente, CAS: 78-81-9
14	1,1-dimetilpropilamina	Disponible comercialmente, CAS: 594-39-8
15	ciclobutanamina	Disponible comercialmente, CAS: 2516-34-9
16	ciclopentanamina	Disponible comercialmente, CAS: 1003-03-8
17	Clorhidrato de ciclobutilmetilamina	Disponible comercialmente, CAS: 5454-82-0
18	Clorhidrato de (1-metilciclobutil)metanamina	Disponible comercialmente, CAS: 1245647-53-3
19	Clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclobutan-1-amina	Véase sección de experimentos
20	Clorhidrato de 1-(1,1,1-trideuterometil) ciclobutan-1-amina	Véase sección de experimentos
21	1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4- Clorhidrato de hexadeuterociclobutan-1-amina	Véase sección de experimentos
22	Cloroformato de 2-fluoroetilo	Disponible comercialmente, CAS: 462-27-1
23	Cloroformato de vinilo	Disponible comercialmente, CAS: 5130-24-5
24	2,2,2-Trideuteroetanol	Disponible comercialmente, CAS: 1759-87-1
25	1,1,2,2,2-Pentadeuteroetanol	Disponible comercialmente, CAS: 1859-08-1

Ej. No	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN <sup>1</sup> H	Método LCMS	Datos LCMS
1	Isómero 1: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo	1, 4 y 11	a	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.07 - 1.27 (m, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.41 - 1.78 (m, 10H), 1.78 - 2.17 (m, 7H), 2.09 - 2.31 (m, 3H), 2.65 - 3.18 (m, 2H), 3.53 - 3.70 (m, 1H), 4.08 (q, J = 6.9, 2H), 4.17 - 4.22 (m, 2H), 8.96 (br. s, 1H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.31 min, UV inactivo
1	Isómero 2: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo	1, 4 y 11	a	(500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.09 - 1.24 (m, 3H), 1.30-1.40 (m, 3H), 1.46 - 1.61 (m, 2H), 1.65 - 1.67 (m, 2H), 1.68 - 1.80 (m, 5H), 1.80 - 1.98 (m, 9H), 2.02- 2.06 (m, 1H), 2.13 - 2.36 (m, 3H), 3.06 - 3.26 (m, 2H), 3.97 - 4.21 (m, 4H), 7.76 (br. s, 1H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.40 min, UV inactivo
2	Isómero 1: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-	1,5 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.32 (s, 3H), 1.39 - 1.78 (m, 12H),	B	m/z 388 (M+H) <sup>+</sup>

Tabla 3						
Ej. No	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN <sup>1</sup> H	Método LCMS	Datos LCMS
	il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de prop-2-in-1-ilo			1.78 -1.92 (m, 5H), 1.92 -2.08 (m, 3H), 2.11 -2.26 (m, 2H), 2.78 -2.82 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 1H), 4.13 -4.18 (m, 2H), 4.65 -4.69 (m, 2H), 7.70 (br. s, 1H).		(ES <sup>+</sup> ), a 3.30 min, UV inactivo
2	Isómero 2: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de prop-2-in-1-ilo	1, 5 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.33 (s, 3H), 1.42 -1.58 (m, 2H), 1.58 -1.81 (m, 7H), 1.81 -2.07 (m, 10H), 2.11 -2.27 (m, 3H), 3.04 -3.20 (m, 2H), 3.49 -3.53 (m, 1H), 4.06 -4.10 (m, 2H), 4.66 -4.68 (m, 2H), 7.73 (s, 1H).	B	m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.34 min, UV inactivo
3	Isómero 1: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de but-2-in-1-ilo	1, 5 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.32 (s, 3H), 1.37 -1.65 (m, 7H), 1.65 -1.80 (m, 5H), 1.80 -1.91 (m, 7H), 1.91 -2.09 (m, 4H), 2.11 -2.27 (m, 2H), 2.80 -2.84 (m, 3H), 4.38 -4.42 (m, 1H), 4.57 -4.61 (m, 2H), 7.70 (br. s, 1H).	B	m/z 402 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.28 min, UV inactivo
3	Isómero 2: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de but-2-in-1-ilo	1, 5 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.32 (s, 3H), 1.38 -1.53 (m, 3H), 1.53 -1.68 (m, 6H), 1.68 -1.78 (m, 3H), 1.78 -1.92 (m, 7H), 1.97 -2.00 (m, 3H), 2.11 -2.24 (m, 2H), 2.75 -2.81 (m, 3H), 4.12 -4.16 (m, 2H), 4.61 -4.67 (m, 2H), 7.70 (br. s, 1H).	B	m/z 402 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.54 min, UV inactivo
4	Isómero 2: 3-{4-fluoro-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo	2,4 y 11	b	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.18 (t, J = 7.0, 3H) 1.35 (s, 3H), 1.45 -1.50 (m, 2H), 1.58 -1.79 (m, 8H), 1.79-2.05 (m, 6H), 2.13 -2.36 (m, 4H), 2.71 (d, J = 10.3, 2H), 2.82 (dt, J = 11.0, 5.7, 1H), 4.04 (q, J = 7.0, 2H), 4.12 -4.18 (m, 2H), 7.93 (br. s, 1H).	B	m/z 396 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.84 min, UV inactivo
5	Isómero 1: 3-{4-metoxi-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo	3, 5 y 11	b	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.17 (t, J = 7.0, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.37 -1.54 (m, 2H), 1.67 -1.79 (m, 11H), 1.79 -1.95 (m, 4H), 2.12 -2.31 (m, 4H), 2.51 -2.54 (m, 1H), 2.70 -2.73 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 4.04 (q, J = 7.0, 2H), 4.12 -4.16 (m, 2H), 7.65 (br. s, 1H).	B	m/z 408 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.52 min, UV inactivo
6	Mezcla de diastereómeros: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo	1,6 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.17 t, J = 7.0, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.47 -1.53 (m, 5H), 1.55 -1.68 (m, 6H), 1.70-1.86 (m, 7H), 1.95 -2.01 (m, 3H), 2.11 -2.24 (m, 2H), 2.86 -2.90 (m, 2H), 3.08 -3.12 (m, 1H), 4.03 (q, J = 7.0, 2H), 4.19 -4.24 (m, 2H), 7.71 (br. s, 1H).	A	m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 1.67 min, UV inactivo
7	Mezcla de diastereómeros: 3-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-	1, 7 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.15 -1.21 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.38 -1.59 (m, 3H), 1.59 -1.79	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a



Tabla 3						
Ej. No	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN <sup>1</sup> H	Método LCMS	Datos LCMS
	carboxilato de etilo			(m, 7H), 1.79 -2.08 (m, 6H), 2.11 -2.27 (m, 3H), 2.27 -2.46 (m, 2H), 3.02 -3.18 (m, 4H), 3.86 -4.15 (m, 3H), 7.78 (br. s, 1H).		3.14 y 3.28 min, UV inactivo
8	Mezcla de diastereómeros: 5-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de etilo	1, 8 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.16 -1.21 (m, 5H), 1.30-1.42 (m, 3H), 1.59 -1.81 (m, 5H), 1.81 -1.97 (m, 5H), 2.14 -2.35 (m, 5H), 2.57 -2.61 (m, 2H), 2.77-2.89 (m, 1H), 3.03 -3.13 (m, 2H), 3.40 -3.53 (m, 4H), 4.02 (q, J = 7.0, 2H), 7.93 -7.99 (m, 1H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.37 min, UV inactivo
9	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1, 9 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.10 -1.21 (m, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.40 -1.54 (m, 2H), 1.57 -1.61 (m, 4H), 1.68 -1.90 (m, 8H), 1.90 -2.08 (m, 3H), 2.11 -2.26 (m, 2H), 2.55 -2.72 (m, 1H), 2.75 -2.79 (m, 2H), 3.09 -3.28 (m, 4H), 3.88 -4.09 (m, 2H), 7.73 (s, 1H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.31 y 3.45 min, UV inactivo
9	Isómero 1: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1, 9 y 11	d	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.20 -1.31 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.72 -1.96 (m, 9H), 1.97 -2.18 (m, 8H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.50 -2.60 (m, 1H), 2.89 -3.01 (m, 2H), 3.23 -3.44 (m, 4H), 4.14 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.51 (br. s, 1 H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.31 min, UV inactivo
9	Isómero 2: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1, 9 y 11	d	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.20 -1.29 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.68 -1.97 (m, 9H), 1.97 -2.18 (m, 8H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.77 -2.95 (m, 1H), 2.96 -3.06 (m, 2H), 3.26 -3.34 (m, 2H), 3.34 -3.46 (m, 2H), 4.10 (q, J = 7.0, 2H), 5.75 (br. s, 1H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.45 min, UV inactivo
10	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de but-2-in-1-ilo	1, 9 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.33 (s, 3H), 1.42 -1.67 (m, 6H), 1.71 -1.88 (m, 11H), 1.92 -2.05 (m, 3H), 2.17 -2.23 (m, 2H), 2.62 -2.82 (m, 3H), 3.22-3.31 (m, 4H), 4.59 -4.62 (m, 2H), 7.72 (br. s, 1 H).	B	m/z 402 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.57 y 3.67 min, UV inactivo
11	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-fluoro-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	2, 9 y 11	e	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.17 (t, J = 7.2, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.67 -1.85 (m, 8H), 1.85 -1.96 (m, 5H), 1.97 -2.04 (m, 3H), 2.12 -2.30 (m, 2H), 2.65 -2.70 (m, 3H), 3.07 -3.30 (m, 4H), 3.87 -4.10 (m, 2H), 7.93 (br. s, 1H).	B	m/z 396 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.77 y 3.90 min, UV inactivo
12	Racémico: 6-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo	1, 10 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.15 (t, J = 7.0, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.40 -1.65 (m, 6H), 1.71 -1.87 (m, 10H), 1.95 -2.05 (m, 2H), 2.15 -2.23 (m, 2H), 2.80-2.92 (m, 2H), 3.67 -3.80 (m, 4H),	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.34 min, UV inactivo

Tabla 3						
Ej. No	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN <sup>1</sup> H	Método LCMS	Datos LCMS
				3.98 (q, J = 7.0, 2H), 7.69 (br. s, 1H).		
13	Racémico: 6-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo prop-2-in-1-ilo	1, 10 y 11	c	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ: 1.33 (s, 3H), 1.42 -1.88 (m, 15H), 2.08 -2.23 (m, 4H), 2.90 -3.04 (m, 2H), 3.50 -3.51 (m, 1H), 3.71 -3.84 (m, 4H), 4.61-4.63 (m, 2H), 7.76 (br. s, 1H).	B	m/z 388 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.31 min, UV inactivo
14	Mezcla de diastereómeros: 2-[4-( <i>tert</i> -butilcarbamoil)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1,9 y 12	f	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.21 -1.27 (m, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.75 -2.25 (m, 13H), 2.65 -2.80 (m, 1H), 2.90 -3.02 (m, 2H), 3.25 -3.45 (m, 4H), 4.05 -4.16 (J = 7.0, 2H), 5.30 (br. s, 1H).	B	m/z 366 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.28 y 3.42 min, UV inactivo
15	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-[(2-metilpropil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1,9 y 13	g	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.90 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.22-1.29 (m, 3H), 1.72 -1.98 (m, 10H), 2.01 -2.20 (m, 4H), 2.63 -2.75 (m, 1H), 2.89 -2.99 (m, 2H), 3.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.22 -3.45 (m, 4H), 4.08 -4.15 (m, 2H), 5.51 (br. s, 1H).	B	m/z 366 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.10 y 3.16 min, UV inactivo
16	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-[(2-metilbutan-2-il)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1,9 y 14	g	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.19-1.32 (m, 9H), 1.45 (m, 1H), 1.71 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.77 -2.00 (m, 6H), 2.01 -2.30 (m, 6H), 2.93-3.11 (m, 3H), 3.26 -3.44 (m, 4H), 4.08 -4.15 (m, 2H), 5.36 (br. s, 1H).	B	m/z 380 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.54 y 3.67 min, UV inactivo
17	Mezcla de diastereómeros: 2-[4-(ciclobutilcarbamoil)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1,9 y 15	g	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.16 -1.31 (m, 3H), 1.40-1.49 (m, 1H), 1.64 -1.99 (m, 9H), 2.00 -2.09 (m, 2H), 2.10 -2.25 (m, 5H), 2.25 -2.42 (m, 3H), 2.89-3.12 (m, 3H), 3.29 -3.47 (m, 3H), 4.18 -4.15 (m, 2H), 4.26 -4.40 (m, 1H), 5.98 (br. s, 1H).	B	m/z 364 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 2.96 y 3.13 min, UV inactivo
18	Mezcla de diastereómeros: 2-[4-(ciclopentilcarbamoil)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1,9 y 16	g	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.22 -1.29 (m, 3H), 1.31-1.37 (m, 2H), 1.70 -1.81 (m, 3H), 1.81 -2.06 (m, 12H), 2.06 -2.36 (m, 4H), 2.74 -2.89 (m, 1H), 2.91 -3.03 (m, 2H), 3.19 -3.45 (m, 4H), 4.02 -4.28 (m, 3H), 5.53 (br. s, 1H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.23 y 3.35 min, UV inactivo
19	Mezcla de diastereómeros: 2-[4-[(ciclobutilmetil)carbamoil]piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1,9 y 17	g	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.21 -1.29 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.60 -1.72 (m, 2H), 1.75 -2.37 (m, 16H), 2.37 -2.51 (m, 1H), 2.89 -3.15 (m, 3H), 3.22 -3.28 (m, 2H), 3.29 -3.44 (m, 4H), 4.08 -4.15 (m, 2H), 5.73 (br. s, 1H).	B	m/z 378 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.31 y 3.46 min, UV inactivo
20	Mezcla de diastereómeros: 2-(4-[(1-metilciclobutil)metil]carbamoil)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1,9 y 18	g	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.10 (s, 3H), 1.21 -1.28 (m, 3H), 1.49 -1.57 (m, 1H), 1.65 -1.72 (m, 2H), 1.79-2.48 (m, 16H), 2.75 -2.85 (m, 1H), 3.08 -3.27 (m, 4H), 3.30 -3.46 (m, 4H), 4.07 -	B	m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.61 y 3.73 min, UV inactivo

Tabla 3						
Ej. No	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN <sup>1</sup> H	Método LCMS	Datos LCMS
				4.15 (m, 2H), 6.05 (br. s, 1H).		
21	Isómero 2: 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1, 9 y 20	d	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.21 - 1.35 (m, 3H), 1.51-2.39 (m, 19H), 2.62 -2.76 (m, 1 H), 2.79 -3.04 (m, 2H), 3.22 -3.51 (m, 4H), 4.08 -4.20 (m, 2H), 5.49 (br. s, 1H).	B	m/z 381 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.45 min, UV inactivo
22	Isómero 2: 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1, 9 y 21	d	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.24 (t, J = 7.0, 3H), 1.56-2.17 (m, 12H), 2.58 -2.81 (m, 1H), 2.81 -3.00 (m, 2H), 3.18 -3.49 (m, 4H), 4.10 (q, J = 7.0, 2H), 5.54 (br. s, 1H).	C	m/z 387 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.84 min, UV inactivo
23	Isómero 2: 2-(4-[[1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	1, 9 y 19	d	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.21 - 1.35 (m, 3H), 1.50-1.74 (m, 7H), 1.74 -1.93 (m, 5H), 1.93 - 2.08 (m, 3H), 2.09 (m, 7 H), 2.34 -3.55 (m, 4H), 4.06 -4.17 (q, J = 7.16, 2H), 4.58 (d, J = 48, 2H), exchangeable NH not observed.	C	m/z 396 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.79 min, UV inactivo
24	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetilo	1, 9, 11 y 22	c	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.44 (s, 3H), 1.66 -2.15 (m, 17H), 2.19 -2.29 (m, 2H), 2.54 -2.81 (m, 1H), 2.81 -2.99 (m, 2H), 3.27 - 3.33 (m, 1H), 3.34 -3.48 (m, 3H), 4.23 -4.31 (m, 1H), 4.33 - 4.40 (m, 1H), 4.50-4.58 (m, 1H), 4.62 -4.70 (m, 1H), 5.51 (br. s, 1H).	B	m/z 396 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.11 y 3.33 min, UV inactivo
25	Isómero 2: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo	1, 9, 11 y 24	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.45 (s, 3H), 1.54 -2.33 (m, 18 H), 2.33 -3.46 (m, 8H), 4.12 (s, 2H), 5.37 -6.23 (m, 1H).	C	m/z 381 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.92 min, UV inactivo
26	Isómero 2: 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo	1, 9, 20 y 24	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.65 -1.91 (m, 10H), 1.91-2.09 (m, 7H), 2.11 -2.33 (m, 2H), 2.58 -2.81 (m, 1H), 2.82 -2.99 (m, 2 H), 3.17 -3.32 (m, 2H), 3.32 -3.50 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 5.56 (br. s, 1H).	C	m/z 384 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.99 min, UV inactivo
27	Mezcla de diastereómeros: 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo	1, 9, 21 y 24	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.48 -2.50 (m, 13 H), 2.61-3.08 (m, 3H), 3.18 -3.53 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 5.60 (br. s, 1H).	C	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.70 y 3.84 min, UV inactivo
27	Isómero 2: 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero) etilo	1, 9, 21 y 24	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.49 -2.38 (m, 13 H), 2.98-3.28 (m, 3H), 3.30 -3.50 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 6.03 (br. s, 1H).	C	m/z 390 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.84 min, UV inactivo
28	Isómero 2: 2-(4-[[1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo	1, 9, 19 y 24	h	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.52 - 2.29 (m, 19H), 2.56-2.81 (m, 1 H), 2.82 -3.06 (m, 2H), 3.17 - 3.51 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 4.58 (d, J = 48, 2H), 5.67 (br.	C	m/z 399 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.73 min, UV

Tabla 3						
Ej. No.	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN <sup>1</sup> H	Método LCMS	Datos LCMS
				s, 1H).		inactivo
29	Isómero 2: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo	1, 9, 11 y 25	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> δ: 1.45 (s, 3H), 1.52 -2.33 (m, 18 H), 2.36 -3.57 (m, 8H), 5.37 -6.23 (m, 1H).	C	m/z 383 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.92 min, UV inactivo
30	Isómero 2: 2-(4-{[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo	1, 9, 20 y 25	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> δ: 1.67 -1.94 (m, 12H), 1.96-2.06 (m, 5H), 2.10 -2.32 (m, 2H), 2.59 -2.74 (m, 1H), 2.82 -2.94 (m, 2 H), 3.21 -3.31 (m, 2H), 3.31 -3.48 (m, 2H), 5.55 (br. s, 1H).	C	m/z 386 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.93 min, UV inactivo
31	Mezcla de diastereómeros: 2-(4-{[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo	1, 9, 21 y 25	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> δ: 1.60 -2.34 (m, 13 H), 2.63-3.60 (m, 7H), 5.79 (br. s, 1H).	C	m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.73 y 3.82 min, UV inactivo
31	Isómero 2: 2-(4-{[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo	1, 9, 21 y 25	h	400 MHz, CDCl <sub>3</sub> δ: 1.44 -2.33 (m, 13 H), 2.37-3.12 (m, 3H), 3.14 -3.53 (m, 4H), 5.56 (br. s, 1H).	C	m/z 392 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.81 min, UV inactivo
32	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etenilo	1,9, 11 y 23	c	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.43 (s, 3H), 1.59 -2.15 (m, 17H), 2.17 -2.30 (m, 2H), 2.56 -2.73 (m, 1H), 2.77 -2.97 (m, 2H), 3.27 -3.54 (m, 4H), 4.41 (ddd, J = 15.0, 5.0 y 1.3 Hz, 1H), 4.67 -4.84 (m, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 7.15 -7.26 (m, 1H).	B	m/z 376 (M+H) <sup>+</sup> (ES <sup>+</sup> ), a 3.43 y 3.51 min, UV inactivo

## ACTIVIDAD BIOLÓGICA

## EJEMPLO A

5

## Ensayos de fosfo-ERK1/2

Se realizan ensayos funcionales utilizando el ensayo Alphascreen Surefire fosfo-ERK1/2 (Crouch & Osmond, Comb. Chem. High Throughput Screen, 2008). La fosforilación de ERK1/2 es una consecuencia en la dirección 3' de la activación del receptor acoplado a la proteína Gq/11 y Gi/o, haciéndolo altamente adecuado para la evaluación de los receptores M1, M3 (acoplados a Gq/11) y M2, M4 (acoplados a Gi/o), a diferencia de utilizar diferentes formatos de ensayo para diferentes subtipos de receptor. Las células CHO que expresan establemente el receptor muscarínico humano M1, M2, M3 o M4 se colocan en placas (25K/pozo) en placas de cultivo de tejido de 96 pozos en MEM-alfa + 10 % de FBS dializado. Una vez adherido, las células fueron privadas de suero durante la noche. Se realiza estímulo de agonista mediante la adición de 5 mL de agonista a las células durante 5 min (37 °C). El medio se retira y se agrega 50 µL de regulador de lisis. Después de 15 min, se transfiere una muestra de 4 µL a una placa de 384 pozos y se agrega 7 µL de mezcla de detección. Las placas se incuban durante 2 h con agitación gentil en la oscuridad y luego se lee en un lector de placa PHERAstar.

20 Se calculan las cifras de pEC<sub>50</sub> y E<sub>max</sub> a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor.

Los resultados se establecen en la Tabla 4 adelante.

Tabla 4				
Actividad Muscarínica				
Ej. No.	pEC <sub>50</sub> M1 (% Emax cf. ACh)	pEC <sub>50</sub> M2 (% Emax cf. ACh)	pEC <sub>50</sub> M3 (% Emax cf. ACh)	pEC <sub>50</sub> M4 (% Emax cf. ACh)
ACh	8.33(102)	7.82 (105)	8.12(115)	8.09 (110)

1 -Isómero 1	6.49 (99)	NT	NT	5.99 (51)
1 -Isómero 2	7.38 (102)	<4.7 (0)	<4.7 (18)	6.77 (98)
2 -Isómero 1	6.48 (94)	<4.7 (14)	<4.7 (7)	<4.7 (11)
3 -Isómero 2	6.44 (109)	<4.7 (10)	<4.7 (2)	6.07 (65)
4 -Isómero 2	6.84 (111)	NT	NT	5.97 (44)
6 -mezcla de diastereómeros	7.36 (151)	<4.7 (13)	<4.7 (5)	6.33 (54)
7 -mezcla de diastereómeros	7.26 (127)	<4.7 (10)	<4.7 (4)	6.35 (81)
8 -mezcla de diastereómeros	6.96 (118)	<4.7 (5)	<4.7 (8)	5.77 (29)
9 -mezcla de diastereómeros	7.29 (142)	<4.7 (6)	<4.7 (5)	6.42 (66)
9 -Isómero 1	6.52 (102)	NT	NT	6.23 (67)
9 -Isómero 2	7.44 (100)	<4.7 (15)	<4.7 (9)	6.74 (66)
10 -mezcla de diastereómeros	6.81 (93)	<4.7 (10)	<4.7 (3)	6.47 (42)
11 -mezcla de diastereómeros	7.55 (112)	<4.7 (6)	<4.7 (4)	6.69 (77)
12 -racémico	7.45 (141)	<4.7 (8)	<4.7 (78)	7.27 (49)
13 -racémico	7.80 (139)	<4.7 (7)	<4.7 (39)	7.28 (44)
16 -mezcla de diastereómeros	6.51 (113)	NT	NT	6.19(56)
18 -mezcla de diastereómeros	6.58 (100)	NT	NT	6.17 (67)
19 -mezcla de diastereómeros	6.44(109)	NT	NT	5.99 (42)
21 -Isómero 2	7.17 (107)	<4.7 (9)	<4.7 (12)	6.77 (111)
22 -Isómero 2	7.10 (103)	NT	NT	6.68 (67)
23 -Isómero 2	6.81 (90)	NT	NT	6.66 (67)
25 -Isómero 2	7.27 (108)	<4.7 (23)	<4.7 (17)	6.76 (83)
26 -Isómero 2	7.09 (108)	NT	NT	6.59 (110)
28 -Isómero 2	6.49 (120)	NT	NT	6.51 (106)
29 -Isómero 2	7.26 (107)	<4.7 (18)	<4.7 (13)	6.73 (91)
30 -Isómero 2	7.07 (105)	NT	NT	6.71 (111)
31 -mezcla de diastereómeros	6.39 (110)	NT	NT	6.19 (77)
NT –No probado				

## EJEMPLO B

## 5 Evitación pasiva

Se llevan a cabo estudios como se describió previamente por Foley et al., (2004) Neuropsychopharmacology. En la tarea de evitación pasiva la administración de escopolamina (1 mg/kg, i.p.) en 6 horas luego de entrenamiento hace los animales amnésicos del paradigma. Se examina un rango de dosis de 3, 10, y 30 mg/kg (po) de base libre, administrado 90 minutos antes del periodo de entrenamiento por medio de sonda oral.

Se encuentra que el Ejemplo 9 Isómero 2 reversa la amnesia inducida por escopolamina del paradigma en una forma dependiente de dosis, con un ED<sub>50</sub> aproximado de ca. 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg es similar a aquel producido por el inhibidor colinesterasa donepezil (0.1 mg/kg, ip) que sirve como un control positivo (Figura 1).

15

## EJEMPLO C

## Activación de células CA1

20 Se cortan piezas del hipocampo de ratas de 400 µm de grueso en fluido cerebroespinal artificial congelado (<4° C) (aCSF, composición en mM: NaCl 127, KCl 1.6, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.24, MgSO<sub>4</sub> 1.3, CaCl<sub>2</sub> 2.4, NaHCO<sub>3</sub> 26 y D-glucosa 10) utilizando vibratome. Las piezas se mantienen en aCSF oxigenado (95% de O<sub>2</sub>/5 % de CO<sub>2</sub>) a temperatura ambiente durante por lo menos 1 hr antes del registro electrofisiológico, después de lo cual se transfirieron a una cámara de interfaz y se sometieron a perfusión constantemente con aCSF oxigenado caliente (30 ° C) a un índice de flujo de 1.5-3 ml.min<sup>-1</sup>. Los colaterales de Schaffer se estimularon (1-20 V, 0.1 ms de ancho de pulso, 0.033 Hz) con un electrodo bipolar concéntrico para evocar el campo excitatorio pos sináptico potencial (fEPSPs) registrado desde el estrato

25

5 radiatum de la región CA1. Se realizaron experimentos para examinar el efecto del compuesto en comparación con 1  $\mu\text{M}$  de carbacol (CCh), sobre la amplitud de fEPSPs en la región CA1 de rodajas de hipocampo de rata. 1  $\mu\text{M}$  de CCh inicialmente se aplicó hasta el estado de equilibrio, seguido de lavado, antes de realizar una concentración acumulativa de cinco puntos en respuesta al compuesto. Cada compuesto se ensayó en 6 rebanadas y se promediaron los resultados. Preparación farmacológica; Se disolvió el compuesto en DMSO al 100% a una concentración de 30 mM, y se diluyó de acuerdo con los requisitos, el cloruro de carbamoilcolina (CCh) se adquirió de Sigma (Cat # C4382) y se disolvió a una concentración de 1 mM en ddH<sub>2</sub>O.

Tabla 5	
Ej. No.	Transmisión celular EC50 ( $\mu\text{M}$ )
9 -Isómero 2	5.7

#### 10 Ejemplo D

##### Formulaciones Farmacéuticas

##### 15 (i) Formulación de comprimido

Se prepara una composición de comprimido que contiene un compuesto de fórmula (1) al mezclar 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y comprimir para formar un comprimido en una forma conocida.

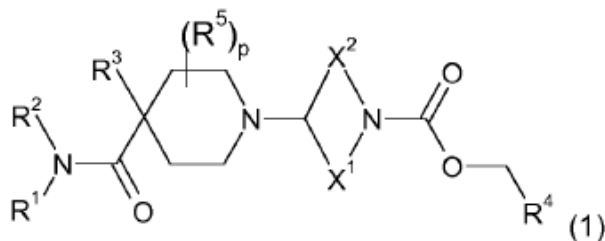
##### 20 (ii) Formulación de cápsulas

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

25 Los ejemplos anteriores se presentan con el propósito de ilustrar la invención y no se deben interpretar como imponiendo ninguna limitación al alcance de la invención.

Reivindicaciones

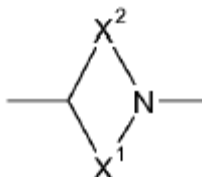
1. Un compuesto de la fórmula (1):



o una sal del mismo, en el que:

p es 0, 1 o 2;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son grupos de hidrocarburos saturados que juntos contienen un total de cinco a nueve átomos de carbono y que se vinculan entre sí de tal manera que la unidad estructural:



forma un sistema de anillos bicíclicos;

R<sup>1</sup> es un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-10</sub> que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-10</sub>;

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que ellos se adhieren forman un anillo heterocíclico no aromático de cuatro a nueve miembros en el anillo, en el que el anillo heterocíclico opcionalmente puede contener un segundo heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo; y en el que el anillo heterocíclico opcionalmente se puede sustituir con uno a seis sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1-2</sub>; flúor; y ciano;

R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxi; alcoxi C<sub>1-3</sub>; y un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-5</sub> que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S;

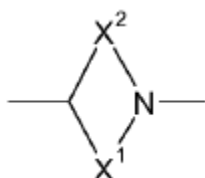
R<sup>4</sup> es un grupo hidrocarburo no aromático C<sub>1-6</sub> que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo opcionalmente se pueden reemplazar por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y forma oxidada del mismo; y

R<sup>5</sup> es flúor.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de:

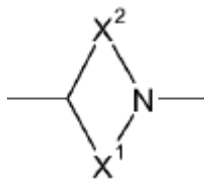
- alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;
- metoxi-alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;
- alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- alqueno C<sub>2-6</sub>;
- alquino C<sub>2-6</sub>;
- cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;
- cicloalquilo C<sub>4-5</sub>-CH<sub>2</sub>- en el que la unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> se sustituye opcionalmente con un grupo alquilo C<sub>1-2</sub> y en el que un átomo de carbono de unidad estructural cicloalquilo C<sub>4-5</sub> opcionalmente se puede reemplazar por un átomo de oxígeno;
- ciclopropil-alquilo C<sub>1-3</sub>;
- ciclopentenilo; y
- metil-biciclo[2.2.2]octanilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2 en el que R<sup>1</sup> se selecciona de grupos 2-metilpropilo; 2,2-dimetilpropilo; tert-butilo; 2-metil-but-2-ilo; 2,3-dimetilbut-2-ilo; ciclopropilmetilo; ciclobutilmetilo; ciclopentilo; ciclopentilmetilo; 1-metilciclobutilo; 1-metilciclopentilo; 1-metilciclohexilo; 1-metilciclopentilmetilo; ciclopropil-prop-2-ilo; 1- metilciclobutilmetilo y 1-etil-ciclobutilmetilo.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R<sup>2</sup> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que R<sup>3</sup> se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R<sup>4</sup> se selecciona de metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que p es 0.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el sistema de anillos bicíclicos formado por la unidad estructural:

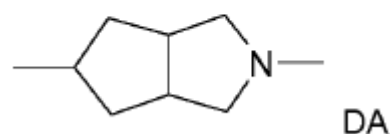
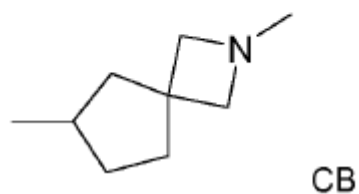
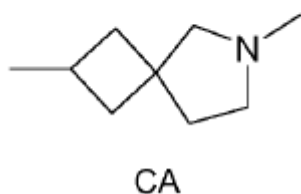
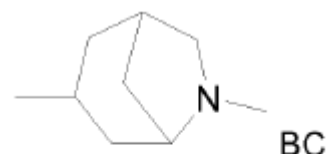
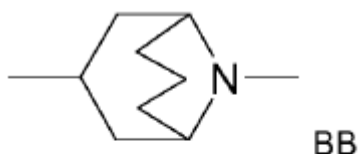
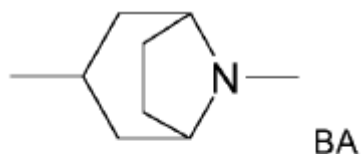


se selecciona de:

- (a) un sistema de anillos de azabicyclo-octano o azabicyclo-nonano;
- (b) un sistema de anillos de 2-aza-espiro[3.4]octano o a 6-aza-espiro[3.4]octano; y
- (c) un sistema de anillos de ciclopentanopirrolidina.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el sistema de anillos bicíclicos formado por la unidad estructural:

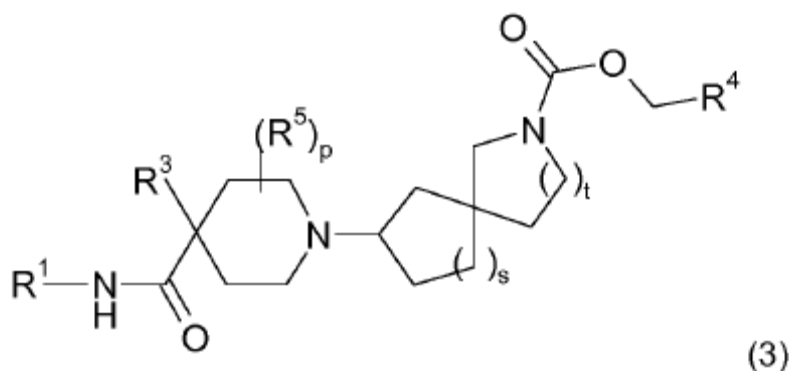


se selecciona de sistemas de anillos BA, BB, BC, CA, CB y DA adelante:



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (3):





en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $p$  son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7;  $s$  es 0 o 1 y  $t$  es 0 o 1.

- 5 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que  $s = 0$  y  $t = 1$ .
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de
- 3-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo,  
 3-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-9-azabicyclo[3.3.1]nonano-9-carboxilato de etilo,  
 3-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxilato de etilo,  
 5-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)hexahidrociclopenta[c]pirrole-2(1H)-carboxilato de etilo,  
 2-(4-fluoro-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 6-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo,  
 6-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de prop-2-in-1-ilo,  
 2-(4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-  
 carboxilato de etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-  
 6-carboxilato de etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-  
 6-carboxilato de etilo,  
 2-(4-[[1-(1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 2-(4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano- 6-carboxilato de (2,2,2-  
 trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-  
 trideutero)etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-  
 trideutero)etilo,  
 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1- il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-  
 carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin- 1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-  
 6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin- 1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-  
 6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-  
 carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin- 1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-  
 6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1- il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-  
 carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 2-(4-[[1-(1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,

- (2r,4s)-2-(4-[[1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 5 2-(4-[[1-(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 10 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 15 2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2s,4r)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 que se selecciona de

- 25 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo,  
 30 (2r,4s)-2-(4-[[1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 35 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-trideutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(fluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 40 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo,  
 (2r,4s)-2-(4-[[1-(1,1,1-trideuterometil)-2,2,3,3,4,4-hexadeuterociclobutil]carbamoil] piperidin-1-il)-6-azaespiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1,2,2,2-pentadeutero)etilo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 50 15. Un compuesto de acuerdo con reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno sicótico o para uso en el tratamiento o disminución de la severidad de dolor agudo, crónico, neuropático, o inflamatorio.

Figura 1

