

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 829**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 211/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2012 PCT/GB2012/052857**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO2013072705**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2012 E 12794751 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2780015**

54 Título: **Agonistas del receptor muscarínico M1**

30 Prioridad:

18.11.2011 US 201161632813 P

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

27.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CONGREVE, MILES;
BROWN, GILES;
CANSFIELD, JULIE y
TEHAN, BENJAMIN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 619 829 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agonistas del receptor muscarínico M1

Campo de la invención.

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

Antecedentes de la invención

10 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, M₁ a M₅. El mAChR M₁ se expresa, con predominancia, postsinápticamente en la corteza, hipocampo, cuerpo estriado y tálamo; los mAChRs M₂ 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 mAChRs M₂ también se expresan periféricamente en el tejido
15 M₃ se expresan a niveles relativamente bajos en el SNC, pero se expresan ampliamente en músculos lisos y tejidos glandulares tales como sudor y glándulas salivales (Langmead et al., 2008, Br J Pharmacol).

20 Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente el mAChR M1, juegan un papel crítico en la mediación del procesamiento cognitivo superior. Las enfermedades asociadas con alteraciones cognitivas, como la 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 tiene deterioro cognitivo como un componente importante del cuadro clínico, la densidad de mAChR se reduce en la corteza prefrontal, hipocampo y putamen caudado de sujetos esquizofrénicos (Dean et al., 2002, Mol Psychiatry). Además, en modelos animales, el bloqueo o daño a las vías centrales colinérgicas resulta en déficits cognitivos profundos y se ha demostrado que los antagonistas de los mAChR no selectivos inducen efectos psicotomiméticos en pacientes psiquiátricos. La terapia de reemplazo colinérgico se ha
25 basado en gran medida en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para prevenir la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han demostrado eficacia frente a la disminución cognitiva sintomática en la clínica, pero dan lugar a efectos adversos limitantes de la dosis que resultan de la estimulación de mAChRs M₂ y M₃ periféricos, incluyendo motilidad gastrointestinal perturbada, bradicardia, náuseas y vómitos. Com/pro/donepezil.html; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>.

30 Otros esfuerzos de descubrimiento han dirigido la identificación de agonistas de mAChR M1 directos con el objetivo de inducir mejoras selectivas en la función cognitiva con un perfil de efectos adversos favorable. Tales esfuerzos resultaron 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 efectivos en modelos preclínicos de cognición en roedores y/o primates no humanos. La Milamelina ha demostrado eficacia frente a déficit
35 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 titíes y la xanomelina invirtió anomalías inducidas por antagonistas de mAChR en el desempeño cognitivo en un paradigma de evitación pasiva. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común (26,6 millones de personas en todo el mundo en 2006) que afecta a los ancianos, lo que resulta en pérdida profunda de memoria y disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos patologías cerebrales características: agregados de placas amiloides, compuestos en gran parte de péptido β -amiloide (A β) y enredos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se cree que la acumulación de A β 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 β . El A β se deriva de la escisión
40 proteolítica de la proteína precursora amiloide unida a la membrana (APP). La APP es procesada por dos rutas, no amiloidea y amiloidea. La escisión de APP por γ -secretasa es común a ambas vías, pero en el APP anterior se escinde por una α -secretasa para producir APP α soluble. Sin embargo, en la ruta amiloidogénica, la APP se escinde por β -secretasa para producir APP β soluble y también A β . Los estudios in vitro han demostrado que los agonistas de mAChR pueden promover el procesamiento de la APP hacia la vía soluble no amiloidogénica. Los estudios in vivo demostraron que el agonista mAChR, AF267B, alteró una patología similar a la enfermedad en el ratón transgénico 3xTgAD, un modelo
45 de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo et al., 2006 Neuron). Se ha demostrado que el agonista mAChR cevimelina produce una reducción pequeña pero significativa en los niveles de A β en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con Alzheimer, lo que demuestra una eficacia potencial modificadora de la enfermedad (Nitsch et al., 2000 Neurol).

55 Estudios preclínicos han sugerido que los agonistas de mAChR muestran un perfil de tipo antipsicótico atípico en una gama de paradigmas preclínicos. El agonista de mAChR, xanomelina, invierte una serie de comportamientos mediados por la dopamina, incluyendo la locomoción inducida por anfetamina en ratas, la apomorfina indujo el deseo de trepar en

5 ratones, giros impulsados por agonistas dopaminérgicos en ratas lesionadas 6-OH-DA unilaterales e agitación motora inducida por anfetamina en monos (sin carga EPS). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, la eliminación de células de dopamina y la evitación condicionada e induce la expresión de c-fos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado en ratas. Estos datos son todos sugerentes de un perfil de tipo antipsicótico atípico (Mirza et al., 1999 CNS Drug Rev.).

10 La Xanomelina, la sabcomelina, la milamelina y la cevimelina han avanzado en diversas etapas de desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o esquizofrenia. Los estudios clínicos de fase II con xanomelina demostraron su eficacia frente a diversos dominios de síntomas cognitivos, incluyendo 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 en comparación con el control de placebo (Shekhar et al., 2008 Am J Psych). Sin embargo, en todos los estudios clínicos, la xanomelina y otros agonistas de mAChR relacionados han mostrado un margen de seguridad inaceptable con respecto a los eventos adversos colinérgicos, incluyendo náuseas, dolor gastrointestinal, diaforrea, diaforesis (sudoración excesiva), hipersalivación (salivación excesiva), síncope y bradicardia.

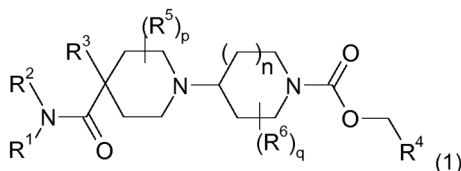
15 Los receptores muscarínicos están implicados en el dolor central y periférico. El dolor puede dividirse en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo desempeña una función protectora importante para mantener al organismo a salvo de los estímulos que pueden producir daños en los tejidos; sin embargo, se requiere el manejo del dolor postquirúrgico. El dolor inflamatorio puede ocurrir por muchas razones, incluyendo daño en los tejidos, respuesta autoinmune e invasión de patógenos, y se desencadena por la acción de mediadores inflamatorios tales como neuropéptidos y prostaglandinas que dan como resultado 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 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 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 centros de dolor más altos 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 el uso de ratones bloqueados genéticamente aumenta la sensibilidad al dolor. La evidencia del papel del receptor M1 en el dolor es revisada por D. F. Fiorino y M. Garcia-Guzman, 2012.

25 Más recientemente, se ha identificado un pequeño número de compuestos que muestran una selectividad mejorada para el subtipo mAChR M₁ sobre los subtipos mAChR expresados periféricamente (Bridges et al., 2008 Bioorg Med Chem Lett, Johnson et al., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik y col., 2010 ACS Med Chem Lett). A pesar de los niveles incrementados de selectividad frente al subtipo mAChR de M₃, algunos de estos compuestos retienen una actividad agonista significativa tanto en este subtipo como en el subtipo mAChR de M₂. Adicionalmente, los documentos WO2007/076070, WO2009/034380, WO99/32479 y EP1647553 son documentos que definen el estado general de la técnica. En el presente documento se describe una serie de compuestos que inesperadamente muestran altos niveles de selectividad para el M₁ mAChR sobre los subtipos de receptor M₂ y M₃.

Resumen de la invención

40 La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas del receptor M₁ muscarínico. Más particularmente, la invención proporciona compuestos que exhiben selectividad para el receptor M₁ con relación a los subtipos de receptor M₂, M₃ y M₄.

Por consiguiente, en una primera realización (Realización 1.1), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (1):



45 o una sal del mismo, en donde:

n es 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

R¹ es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀ que está 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 pueden estar opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S y sus formas oxidadas;

R² es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀;

5 o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de cuatro a nueve miembros de anillo, en donde el anillo heterocíclico puede contener opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y en el que el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes adicionales seleccionados de alquilo C₁₋₂ flúor; y ciano;

10 R₃ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxil; alcoxi C₁₋₃; y un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₅ que está 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 pueden estar sustituidos opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S ;

R⁴ es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₆ que está 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 pueden estar opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S y sus formas oxidadas;

15 R⁵ está ausente o es flúor; y

R⁶ está ausente o es flúor.

Figuras

20 Las Figuras 1-4 muestran la eficacia de los compuestos de la invención. Las Figuras 1-3 se refieren al ensayo de evitación pasiva descrito en la parte B. Los estudios se llevaron a cabo como se describió anteriormente por Foley et al., (2004) *Neuropsychopharmacology*. En la tarea de evitación pasiva la administración de escopolamina (1 mg/kg, i.p.) a las 6 horas después del entrenamiento hizo a los animales amnésicos del paradigma. Se examinó un intervalo de dosis de 3, 10 y 30 mg/kg (po) de base libre, administrado 90 minutos antes del período de entrenamiento a través de sonda oral.

25 La Figura 1 muestra que se encontró que el Ejemplo 27 invierte la amnesia inducida por escopolamina del paradigma de una manera dependiente de la dosificación, con una ED₅₀ aproximada de 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg fue similar al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, ip) que sirvió como control positivo.

La Figura 2 muestra que se encontró que el Ejemplo 65 invierte la amnesia inducida por escopolamina del paradigma de una manera dependiente de la dosis, con efectos significativos observados después de la administración aguda de 10 y 30 mg/kg (p <0,05; prueba post hoc de Bonferroni). El efecto a 10 y 30 mg/kg no fue significativamente diferente al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, i.p.), que sirvió como control positivo.

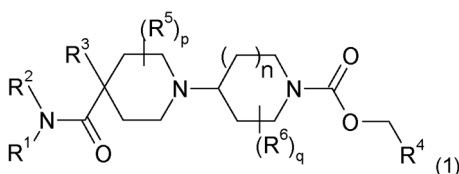
30 La Figura 3 muestra que se encontró que el Ejemplo 65 invierte la amnesia inducida por escopolamina de una manera dependiente de la dosis, con efectos significativos observados después de la administración aguda de 10 mg/kg (po) (p <0,05; prueba post hoc de Bonferroni). El efecto a 10 mg/kg no fue significativamente diferente al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, i.p.), que sirvió como control positivo. La combinación del Ejemplo 65 y donepezil no produjo como resultado una pérdida de actividad, sino que la combinación tuvo un efecto aditivo en cada combinación de dosis según se analizó mediante la prueba u de Mann Whitney.

40 La Figura 4 muestra los efectos del Ejemplo 65 en un ensayo de reconocimiento de objetos por el roedor descrito en el Ejemplo D. El análisis estadístico determinó que el tratamiento con 10 y 30 mg/kg para el Ejemplo 65 y 3 mg/kg de la galantamina de control positivo mejoró significativamente la memoria de reconocimiento de objetos nuevos en comparación con los controles tratados con vehículo (p <0,05). El donepezil (0,1 mg/kg) no tuvo efecto sobre el reconocimiento de objetos nuevos. Durante el período de entrenamiento de 10 minutos en el aparato, se puntuaron los animales por comportamiento exploratorio. No hubo diferencias en cuanto a la exploración de cualquier objeto o entre los controles tratados con vehículo y cualquier grupo de tratamiento con fármacos.

Descripción detallada

45 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, M3 y M4.

Por consiguiente, en una primera realización (Realización 1.1), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (1):



o una sal del mismo, en la que:

n es 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

5 q es 0, 1 o 2;

R¹ es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀ que está 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 pueden estar opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S y sus formas oxidadas;

R² es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀;

10 o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de cuatro a nueve miembros de anillo, en donde el anillo heterocíclico puede contener opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos; y en el que el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes adicionales seleccionados de alquilo C₁₋₂; flúor; y ciano;

15 R³ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxilo; alcoxi C₁₋₃; y un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₅ que está 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 pueden estar sustituidos opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S ;

R⁴ es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₆ que está 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 pueden estar opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S y sus formas oxidadas;

20 R⁵ está ausente o es flúor; y

R⁶ está ausente o es flúor.

Los compuestos particulares y preferidos de la fórmula (1) son como se definen en las siguientes Realizaciones 1.2 a 1.53:

1.2 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.1 en la que n es 1

25 1.3 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.1 en la que n es 2.

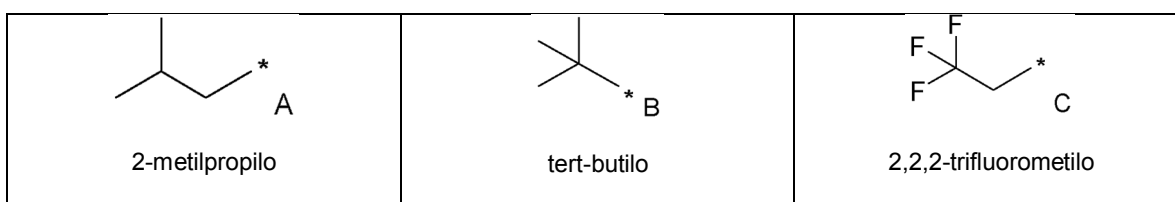
1.4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.3 en el que R¹ es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en el que uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede estar opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S y sus formas oxidadas; El grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀ que contiene 0, 1 o 2 enlaces múltiples carbono-carbono.

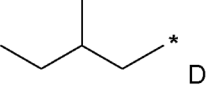
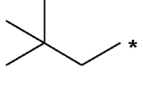
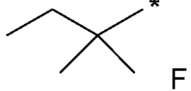
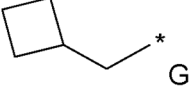
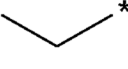
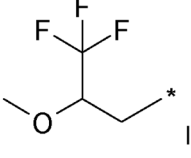
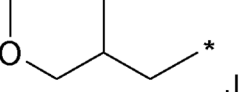
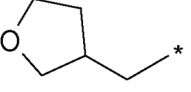
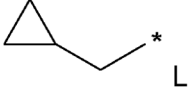
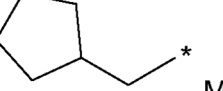
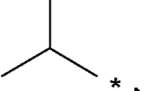
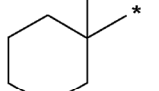
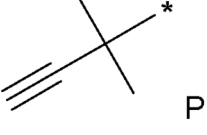
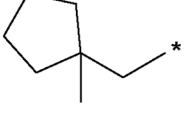
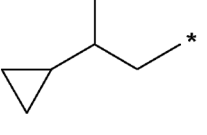
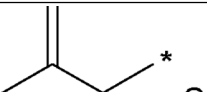

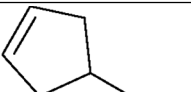
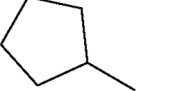
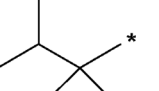
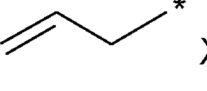
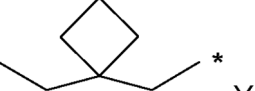
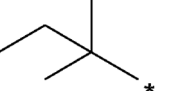
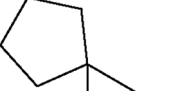
30 1,5 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.4 en el que R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆; Alquenilo C₂₋₆; Alquinilo C₂₋₆; y grupos hidrocarburo no aromáticos C₁₋₁₀ que consisten en o contienen un grupo cicloalquilo C₃₋₁₀ o cicloalquenilo C₅₋₆; cada uno de dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y grupos hidrocarbonados no aromáticos está opcionalmente sustituido 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 hidrocarburo alquilo, alquenilo, alquinilo y no aromáticos pueden estar sustituidos opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S y sus formas oxidadas.

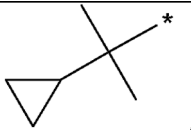
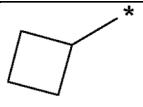
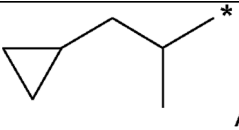
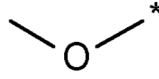
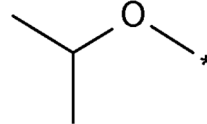
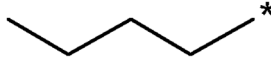
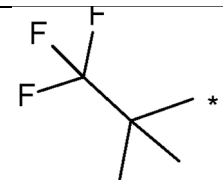
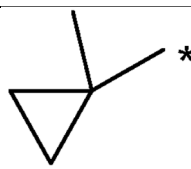
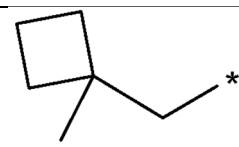
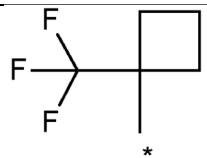
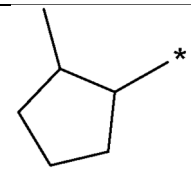
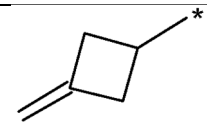
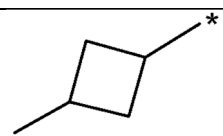
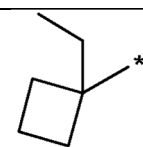
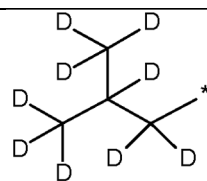
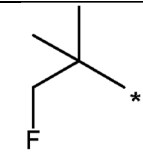
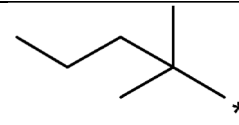
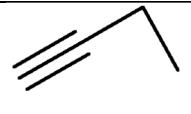
1.6 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5, en el que R¹ se selecciona de:

- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;

- metoxi-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;
 - alcoxi C₁₋₆;
 - alqueno C₂₋₆;
 - alquino C₂₋₆;
- 5
- cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;
 - cicloalquilo C₄₋₅-CH₂- en el que la unidad estructural cicloalquilo C₄₋₅ está opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁₋₂ y en el que un átomo de carbono de la unidad estructural cicloalquilo C₄₋₅ puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno;
 - ciclopropil-alquilo C₁₋₃;
- 10
- ciclopentenilo; y
 - metilbicyclo [2.2.2] octanilo.
- 1.7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5 en el que R¹ se selecciona de:
- alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;
 - cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;
- 15
- cicloalquilo C₄₋₅-CH₂- en el que la unidad estructural cicloalquilo C₄₋₅ está opcionalmente sustituida con un grupo alquilo C₁₋₂ y en el que un átomo de carbono de la unidad estructural cicloalquilo C₄₋₅ puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno;
 - ciclopropil-alquilo C₁₋₃; y
 - metilbicyclo [2.2.2] octanilo.
- 20
- 1.8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5 en el que R¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor.
- 1.9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5 en el que R¹ es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.
- 25
- 1.10 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5, en el que R¹ es cicloalquilo C₄₋₅-CH₂ en el que la unidad estructural cicloalquilo C₄₋₅ está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₂ y en el que un átomo de carbono del cicloalquilo C₄₋₅ puede estar sustituido opcionalmente por un átomo de oxígeno.
- 1.11 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5, en el que R¹ es ciclopropil-alquilo C₁₋₃.
- 1.12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5, en el que R¹ es metilbicyclo [2.2.2] octanilo.
- 30
- 1.13 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.5 en el que R¹ se selecciona de los grupos A a AS siguientes:



 <p>D 2-metilbutilo</p>	 <p>E 2,2-dimetilpropilo</p>	 <p>F 2-metilbutil-2-ilo</p>
 <p>G ciclobutilmetilo</p>	 <p>H etilo</p>	 <p>I 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropilo</p>
 <p>J 3-metoksi-2-metilpropilo</p>	 <p>K tetrahidrofuran-3-ilmetilo</p>	 <p>L ciclopropilmetilo</p>
 <p>M ciclopentilmetilo</p>	 <p>N isopropilo</p>	 <p>O 1-metilciclohexilo</p>
 <p>P 2-metilbuti-3-in-2-ilo</p>	 <p>Q 1-metilciclopentilmetilo</p>	 <p>R 2-ciclopropilpropilo</p>
 <p>S 2-metilalilo</p>	 <p>T 1-metilciclobutilo</p>	 <p>U ciclopent-3-en-1-ilo</p>
 <p>V ciclopentil</p>	 <p>W 2,3-dimetilbutan-2-ilo</p>	 <p>X alilo</p>
 <p>Y 1-etilciclobutilmetilo</p>	 <p>Z 2-metilbut-2-ilo</p>	 <p>AA 1-metilciclopentilo</p>

 <p>AB 2-ciclopropilpropan-2-ilo</p>	 <p>AC ciclobutilo</p>	 <p>AD 1-ciclopropil-propan-2-ilo</p>
 <p>AE metoxi</p>	 <p>AF isopropoxi</p>	 <p>AG butilo</p>
 <p>AH 1,1,-trifluoro-2-metil-propan-2-ilo</p>	 <p>AI 1-metilciclopropilo</p>	 <p>AJ 1-metilciclobutilmetilo</p>
 <p>AK 1-trifluorometilciclobutilo</p>	 <p>AL 2-metilciclopentilo</p>	 <p>AM 3-metildeneciclobutilo</p>
 <p>AN 3-metilciclobutilo</p>	 <p>AO 1-etilciclobutilo</p>	 <p>AP (²H₃)metil (²H₆)propilo</p>
 <p>AQ 1-fluoro-2-metil-propan-2-ilo</p>	 <p>AR 2-metilpentan-2-ilo</p>	 <p>AS prop-2-in-1-ilo</p>

donde el asterisco denota el punto de unión del grupo al átomo de nitrógeno de la amida.

1.14 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.13 en el que R¹ se selecciona entre los grupos A, B, D, E, F, G, L, M, N, O, Q, R, T, V, W, Y, AA, AB, AC, AJ, AK, AO, AP y AR (en la que R¹ se selecciona de 2-metilpropilo, tert-butilo, 2-

ES 2 619 829 T3

- metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbut-2-ilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, isopropilo, 1-metilciclohexilo, 1-metilciclopentilmetilo, 2-ciclopropilpropilo, 1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 1-etilciclobutilmetilo, 1-metilciclopentilo, 2-ciclopropilpropan-2-ilo, ciclobutilo, 1-metilciclobutilmetilo, 1-(trifluorometil)ciclobutilo, 1-etilciclobutilo, (2H3)metilo (2H6) propilo y 2-metilpentan-2-ilo).
- 5 1.15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.6 en el que R¹ se selecciona entre 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; Ciclopropilprop-2-ilo; y grupos 1-etil-ciclobutilmetilo.
- 10 1.15a Un compuesto de acuerdo con 1.14 en el que R¹ se selecciona entre los grupos A, F, G, O, R, T, V, W, Y, AA, AB, AJ, AO y AP (en donde R' se selecciona entre 2 metilpropil , 2-metilbut-2-ilo, ciclobutilmetilo, 1-metilciclohexilo, 2-ciclopropilpropilo, 1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 1-etilciclobutilmetilo, 1-metilciclopentilo, 2-ciclopropilpropan-2-, 1-metilciclobutilmetilo y 1-etilciclobutilo y (²H₃)metilo (²H₆) propilo).
- 1.16 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.15 o 1.15a en la que R¹ se selecciona entre 2-metilpropilo y 1-metilciclobutilo.
- 15 1.17 Un compuesto según la Realización 1.16 en el que R¹ es 2-metilpropilo.
- 1.18 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.16 en la que R¹ es 1-metilciclobutilo.
- 1.19 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.18 en el que R² se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.
- 1.20 Un compuesto según la Realización 1.19 en el que R² se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo.
- 20 1.21 Un compuesto según la Realización 1.20 en el que R² es hidrógeno.
- 1.22 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.21 en el que R³ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, alcoxi C₁₋₃ y alquilo C₁₋₄.
- 1.23 Un compuesto según la Realización 1.22 en el que R³ se selecciona de hidrógeno, flúor y metilo, ciano y metoxi.
- 25 1.23a Un compuesto según la Realización 1.22 en el que R³ se selecciona de hidrógeno, flúor y metilo, ciano y metoxi y R¹ es 1-metilciclobutilo.
- 1.24 Un compuesto según la Realización 1.23 o 1.23a en el que R³ se selecciona entre hidrógeno y flúor.
- 1.25 Un compuesto según la Realización 1.24 en el que R³ es hidrógeno.
- 1.26 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.24 en el que R³ es flúor.
- 30 1.27 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.26 en el que R⁴ es un grupo hidrocarburo C₁₋₆ acíclico.
- 1.28 Un compuesto según la Realización 1.27 en el que R⁴ es un grupo hidrocarburo C₁₋₃ acíclico.
- 1.29 Un compuesto según la Realización 1.20 en el que R⁴ es un grupo alquilo C₁₋₃ o un grupo alquilino C₂₋₃.
- 1.30 Un compuesto según la Realización 1.29 en el que R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.
- 1.31 Un compuesto según la Realización 1.30 en el que R⁴ es metilo.
- 35 1.32 Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.31 en el que R⁵ es flúor.
- 1.33 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.32 en el que p es 0 o 1.
- 1.34 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.31 en el que p es 0.
- 1.35 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.32 en el que p es 1.

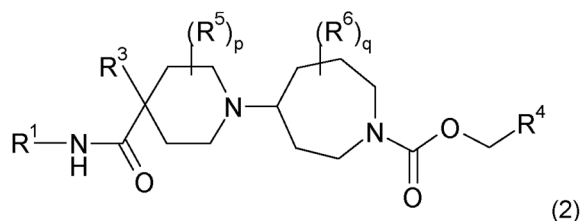
1.36 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.35 en el que R6 es flúor.

1.37 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.36 en el que q es 0 o 1.

1.38 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.35 en donde q es 0.

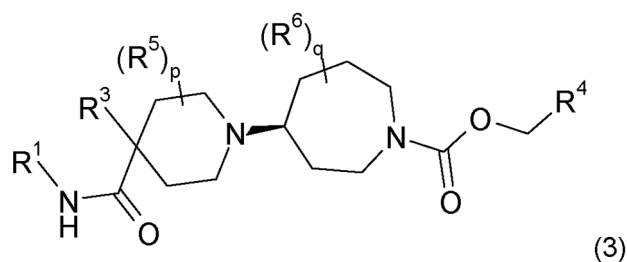
1.39 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.36 en el que q es 1.

5 1.40 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.1 que tiene la fórmula (2):



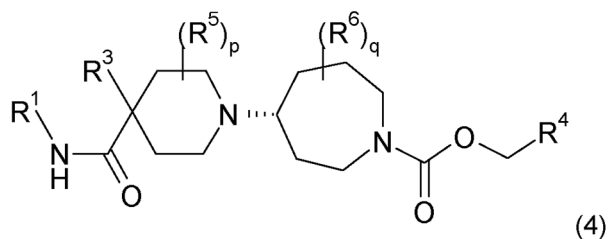
en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, p y q son como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 y 1.3 a 1.39.

1.41 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.40 que tiene la fórmula (3):



10 en la que R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, p y q son como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 y 1.3 a 1.39.

1.42 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.40 que tiene la fórmula (4):



en la que R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, p y q son como se han definido en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 y 1.3 a 1.39.

1.43 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.1 que es como se define en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 64.

15 1.43a Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.1 que es como se define en uno cualquiera de los Ejemplos 65 a 82.

1.43b Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.1 que es como se define en uno cualquiera de los Ejemplos 1 a 82.

20 1.44 Un compuesto según la Realización 1.43 que se selecciona entre los compuestos de los Ejemplos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 27, 30, 31, 37, 39, 40, 41, 42., 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 63 y 64 y sus sales o un compuesto de acuerdo con la Realización 1.43a que se selecciona entre el Compuestos de los Ejemplos 65, 66, 67, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81 y 82 y sus sales.

1.45 Un compuesto según la Realización 1.44 que es 4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo o una sal del mismo.

- 1.46 Un compuesto según la Realización 1.45 que es (4S)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo o una sal del mismo.
- 1.47 Un compuesto según la Realización 1.45 que es (4R)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo o una sal del mismo.
- 5 1.48 Un compuesto de acuerdo con la Realización 1.44 que es 4-(4-((1-metilciclobutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo o una sal del mismo.
- 1.48a Un compuesto según la Realización 1.48 que es (4S)-4-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]-1-piperidil]azepano-1-carboxilato de etilo o una sal del mismo.
- 10 1.49 Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.48a que tiene un peso molecular inferior a 550, por ejemplo inferior a 500 o inferior a 450.
- 1.50 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.49 que está en forma de una sal.
- 1.51 Un compuesto según la Realización 1.50 en el que la sal es una sal de adición de ácido.
- 1,52 Un compuesto según la Realización 1.50 o la Realización 1.51 en el que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 **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 un compuesto se administra a un sujeto que sufre o corre riesgo de sufrir de, o potencialmente en riesgo de padecer la enfermedad o trastorno en cuestión. Por lo tanto, el término "tratamiento" abarca tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento cuando se muestran síntomas mensurables o detectables de la enfermedad o trastorno.
- 20 El término "grupo hidrocarburo no aromático" (como en "grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀" o "grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₅ acíclico") se refiere a un grupo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarburo puede estar totalmente saturado o puede contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono, o mezclas de enlaces dobles y triples. El grupo hidrocarbonado puede ser un grupo de cadena lineal o de cadena ramificada o puede consistir en o contener un grupo cíclico.
- 25 El término "cicloalquilo" tal como se usa en este documento, donde el número especificado de átomos de carbono lo permite, incluye tanto grupos cicloalquilo monocíclicos como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo y grupos bicíclico y tricíclico. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos puenteados tales como bicicloheptano, biciclooctano y adamantano.
- 30 **Sales**
- Muchos compuestos de la fórmula (1) pueden existir en forma de sales, por ejemplo sales de adición ácida 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 definen en las Realizaciones 1.50 a 1.53.
- 35 **Las sales son típicamente sales de adición ácida.**
- Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene la unidad estructural básica o ácida mediante métodos químicos convencionales tales como métodos descritos en *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, 388 pages, August 2002. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o de 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; generalmente se utilizan medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.
- 40 Las sales de adición ácida (como se define en la Realización 1.51) pueden formarse con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Ejemplos de sales de adición ácida que caen dentro de la Realización 1.51 incluyen mono- o di-sales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canforsulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfónico, etano-2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico,
- 45

5 glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hipúrico, (6) -DL-láctico), lactobiónicos, acetilleucina, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, lácticos (por ejemplo, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, (-)-D-tartárico, (-)-dibenzoiltartárico, tiocianico, p-toluenosulfónico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico (+)-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 por reacción con un agente alquilante según métodos bien conocidos por el experto en la materia. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (1).

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

15 Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, págs. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse como formas intermedias que pueden ser luego convertidas en sales farmacéuticamente aceptables. Tales 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

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

Isómeros geométricos

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

Por consiguiente, en otra realización (forma de realización 1.53a), la invención proporciona un isómero geométrico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.53.

30 Isómeros ópticos

Cuando los compuestos de la fórmula contienen uno o más centros quirales y pueden existir en forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos incluyen todas sus formas isoméricas ópticas (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.

35 Por consiguiente, en otra realización (realización 1.54) la invención proporciona un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.53 que contiene un centro quiral.

40 Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + y - o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en términos de su estereoquímica absoluta usando la nomenclatura R y S desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ª Edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y 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 tales técnicas son bien conocidas por el experto en la técnica. Como alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)-tartárico, acetil leucina, ácido (-)-piroglutámico, ácido (-)-di (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización preferencial y disociando después las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

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

Por consiguiente, en otra realización (realización 1.55), la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de acuerdo con la realización 1.54 que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos 55% (por ejemplo, al menos 60%, 65%, 70%, 75 %, 80%, 85%, 90% o 95%) del compuesto de la Realización 1.54 está presente como un único isómero óptico (por ejemplo enantiómero o diastereoisómero).

- 5 En una realización general (Realización 1.56), el 99% o más (por ejemplo, sustancialmente todos) de la cantidad total del compuesto (o compuesto para uso) de la Realización 1.54 está presente como un isómero óptico único.

Por ejemplo, en una realización (realización 1.57) el compuesto está presente como un enantiómero individual.

En otra realización (realización 1.58), el compuesto está presente como un único diastereómero.

- 10 La invención también proporciona mezclas de isómeros ópticos, que pueden ser racémicos o no racémicos. Por lo tanto, la invención proporciona:

1.59 Un compuesto según la Realización 1.54 que está en forma de una mezcla racémica de isómeros ópticos.

1.60 Un compuesto según la Realización 1.54 que está en forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

Isótopos

- 15 Los compuestos de la invención tal como se definen en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.60 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 ámbito ^1H , ^2H (D) y ^3H (T). De forma similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente, ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

- 20 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 cuales uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo está en la forma de un isótopo de deuterio o de tritio, v.g. como en un grupo etilo en el que los cinco átomos de hidrógeno están en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuterioetilo).

- 25 Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una realización de la invención (Realización 1.61), el compuesto de cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.60 no contiene isótopos radiactivos. Tales compuestos son preferidos para uso terapéutico. Sin embargo, en otra realización (realización 1.62), el compuesto de cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.60 puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Solvatos

- 30 Los compuestos de la fórmula (1) tal como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.62 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 a continuación solvente solvatante). Ejemplos de tales solventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos se pueden preparar recristalizando los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contienen el solvente solvatante. Se puede determinar si se ha formado un solvato en cualquier caso dado sometiendo cristales del compuesto a análisis usando 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.

Por consiguiente, en las realizaciones adicionales 1.63 y 1.64, la invención proporciona:

- 40 1.63 Un compuesto según cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.62 en forma de un solvato.

- 1.64 Un compuesto según la Realización 1.63 en el que el solvato es un hidrato. Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos usados para prepararlos y caracterizarlos, véase Bryn et al., Chemistry of Drugs, Solid State, publicado por SSCI, Inc. de West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0 -967-06710-3. Alternativamente, en lugar de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhídrido. Por lo tanto, en otra realización (realización 1.65), la invención proporciona un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.62 en forma anhídrido (por ejemplo, forma cristalina anhídrido).
- 45

Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos de cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.65 pueden existir en un estado cristalino o no cristalino (por ejemplo, amorfo). La existencia o no de un compuesto en un estado cristalino puede determinarse fácilmente mediante técnicas estándar tales como la difracción de rayos X en polvo (XRPD). Los cristales y sus estructuras cristalinas pueden caracterizarse usando una serie de técnicas que incluyen cristalización de rayos X de cristal único, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y espectroscopía infrarroja, por ejemplo, espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR). El comportamiento de los cristales bajo condiciones de humedad variable puede ser analizado por estudios gravimétricos de sorción de vapor y también por XRPD. La determinación de la estructura cristalina de un compuesto se puede realizar por cristalografía de rayos X que puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos convencionales tales como los descritos aquí y como se describe en *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo, HL Monaco, D. Viterbo, F Scordari, G. Gilli, G. Zanotti y M. 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, no existe la estructura tridimensional que existe normalmente en forma cristalina y las posiciones de las moléculas relativas entre sí en la forma amorfa son esencialmente aleatorias, véase por ejemplo Hancock et al. *J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1).

15 Por consiguiente, en otras realizaciones, la invención proporciona:

1.66 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.65 en forma cristalina.

1.67 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.65 que es:

(a) de 50% a 100% cristalino, y más particularmente al menos 50% cristalino, o al menos 60% cristalino, o al menos 70% cristalino o al menos 80% cristalino o al menos 90% cristalino o al menos 95% cristalino, o al menos 98% cristalino, o al menos 99% cristalino, o al menos 99,5% cristalino, o al menos 99,9% cristalino, por ejemplo 100% cristalino.

1.68 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.65 que está en forma amorfa.

Profármacos

Los compuestos de la fórmula (1) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.62 pueden presentarse en forma de un profármaco. Por "profármacos" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (1), como se define en cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.62.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente aceptable fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para producir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por esterificación, por ejemplo, de cualquier grupo hidroxilo presente en el compuesto precursor con, cuando sea apropiado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto progenitor, seguido de desprotección si se requiere.

Además, algunos profármacos se activan enzimáticamente para producir el compuesto activo, o un compuesto que, después de 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 de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

35 Por consiguiente, en otra realización (realización 1.69), la descripción proporciona un profármaco de un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.62 en el que el compuesto contiene un grupo funcional que es convertible en condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxilo o grupo amino.

Complejos y clatratos

40 También están comprendidos en la fórmula (1) en las realizaciones 1.1 a 1.69 complejos (por ejemplo complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos de las Realizaciones 1.1 a 1.69.

Por consiguiente, en otra realización (Realización 1.70), la invención proporciona un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.69 en forma de un complejo o clatrato.

Actividad biológica y usos terapéuticos

45 Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas de los receptores muscarínicos M1. La actividad muscarínica de los compuestos se puede determinar usando el ensayo Phospho-ERK1/2 descrito en el Ejemplo A siguiente.

- Una ventaja significativa de los compuestos de la invención es que tienen selectividad para el receptor M1 con respecto a los subtipos de los receptores M2 y M3. Por ejemplo, mientras que los compuestos de la invención típicamente tienen valores de pEC_{50} de al menos 6 (preferiblemente al menos 6,5) y valores de E_{max} superiores a 80 (preferiblemente mayores que 100) contra el receptor M1 en el ensayo funcional descrito en el Ejemplo A, pueden tener valores de pEC_{50} inferiores a 6 (y usualmente inferiores a 5) y valores de E_{max} inferiores a 50% cuando se prueban contra los subtipos M2 y M3 en el ensayo funcional del Ejemplo A. Por consiguiente, se describen las realizaciones 2.1 a 2.9:
- 5 2.1 Un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 para su uso en medicina.
- 2.2 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 para su uso como un agonista del receptor M1 muscarínico.
- 10 2.3 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 que es un agonista de receptor M1 muscarínico 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 de este documento o un ensayo sustancialmente similar al mismo.
- 2.4 Un compuesto de acuerdo con la Realización 2.3 que es un agonista del receptor M1 muscarínico que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6.5 a 7.5.
- 15 2.4a Un compuesto de acuerdo con la Realización 2.3 que es un agonista del receptor M1 muscarínico que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6.8 a 7.9
- 2.4b Un compuesto de acuerdo con la Realización 2.3 que es un agonista del receptor M1 muscarínico que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 7.1 a 7.9.
- 20 2.5 Un compuesto de acuerdo con la Realización 2.3, Realización 2.4, Realización 2.4a o Realización 2.4b que tiene un E_{max} de al menos 100 contra el receptor M1.
- 2.6 Un compuesto según 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.
- 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 frente a los subtipos de los receptores M2 y M3 muscarínicos.
- 25 2.8 Un compuesto según la Realización 2.7 que tiene un pEC_{50} de menos de 4,5 y/o un E_{max} de menos de 30 frente a los subtipos de los receptores M2 y M3 muscarínicos.
- 2.9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.70 y las realizaciones 2.3 a 2.8 para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por el receptor M1 muscarínico.
- 30 En virtud de su actividad agonista de receptor muscarínico M1, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor M1 muscarínico.
- En consecuencia, las realizaciones 2.10 a 2.13 proporcionan:
- 2.10 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 para su uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico.
- 35 2.11 Un compuesto para uso de acuerdo con la Realización 2.10 en el que el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, se origina o está asociado con una condición seleccionada de deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia presenil, demencia senil, ataxia de Friedrich, síndrome de Down, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, deterioro de las funciones cognitivas incluyendo atención, orientación, trastornos del aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global y deterioro de la memoria asociado a la edad) y la función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado del accidente cerebrovascular, 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 hipotiroidismo y demencia asociada con otros trastornos degenerativos como atrofia cerebelosa y esclerosis lateral amiotrófica ; otras afecciones agudas o subagudas que pueden causar deterioro cognitivo como el delirio o la depresión (estados de pseudodemencia), traumatismo craneal, deterioro cognitivo relacionado con la edad, accidente cerebrovascular, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento post-electroconvulsivo; (ADHD) y
- 40
- 45

- 5 trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, el parkinsonismo inducido por neurolépticos y las discinesias tardías, la esquizofrenia, las enfermedades esquizofreniformes, la depresión psicótica, la hipertensión, manía, manía aguda, trastornos paranoicos, alucinógenos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis debida a malignidad, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o narcolepsia, psicosis por abuso de drogas o abstinencia de drogas, trastornos bipolares y trastorno esquizoafectivo.
- 2.12 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.70 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 2.13 Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.70 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.
- 10 2.14 Se describe un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un humano, por ejemplo, un ser humano que necesita tal tratamiento), método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70.
- 2.15 Se describe adicionalmente un método según la Realización 2.14 en el que el trastorno cognitivo comprende, se origina o está asociado con una condición como se define en la Realización 2.11.
- 15 2.16 También se describe un método según la Realización 2.15 en el que el trastorno cognitivo surge o está asociado con la enfermedad de Alzheimer.
- 2.17 También se describe un método según la Realización 2.16 en el que el trastorno cognitivo es la esquizofrenia.
- 2.18 También se describe el uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo.
- 20 2.19 También se describe el uso de acuerdo con la Realización 2.10 en el que el trastorno cognitivo comprende, se origina o está asociado con una condición como se define en la Realización 2.11.
- 2.20 También se describe el uso de acuerdo con la Realización 2.19 en el que el trastorno cognitivo surge o está asociado con la enfermedad de Alzheimer.
- 2.21 También se describe un uso según la Realización 2.19 en el que el trastorno cognitivo es la esquizofrenia.
- 25 2.22 También se describe un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor de la osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor de avance, dolor posquirúrgico o dolor de cáncer.
- 30 2.23 También se describe un método de tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor de avance, dolor posquirúrgico o dolor de cáncer, método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1.1 a 1.70.
- 35 2.24 También se describe un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de los ojos secos y la boca seca incluyendo el síndrome de Sjogren.
- 40 2.25 También se describe un método de tratamiento de trastornos periféricos tales como reducción de la presión intraocular en el glaucoma y tratamiento de ojos secos y boca seca incluyendo síndrome de Sjogren, método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.70.
- 45 2.26 También se describe el uso de un compuesto según una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, dolores de cabeza en racimos, neuralgia, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor de osteoartritis, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor severo o intratable, dolor nociceptivo, dolor de avance, dolor posquirúrgico o dolor de cáncer o para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de

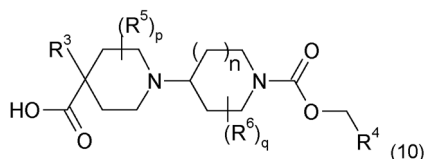
los ojos secos y la boca seca incluyendo el síndrome de Sjogren.

Métodos para la preparación de compuestos de la Fórmula (1)

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

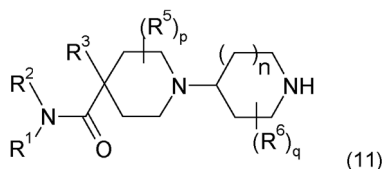
- 5 Por consiguiente, en otra realización (realización 3,1), la descripción proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto como se define en una cualquiera de las realizaciones 1.1 a 1.70, cuyo proceso comprende:

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



- 10 en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 con un compuesto de la fórmula R^1R^2NH bajo condiciones de formación de amida; o

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



con un compuesto de la fórmula $Cl-C(=O)-O-CH_2-R^4$, en presencia de una base;

y opcionalmente:

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

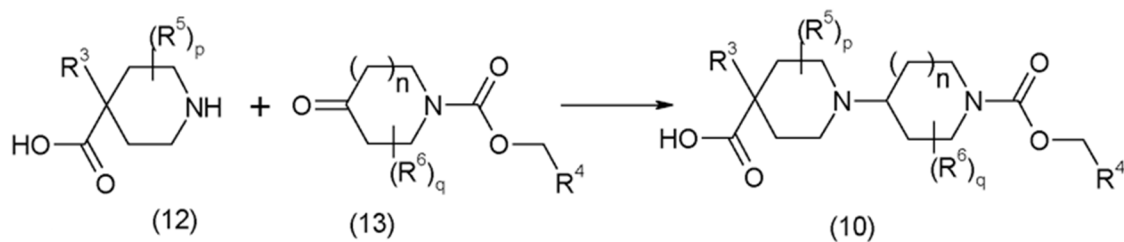
- 20 en la variante del procedimiento (A), la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un reactivo del tipo comúnmente utilizado en la formación de enlaces amida. Ejemplos de tales reactivos incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc. 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida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

- 25 La reacción de acoplamiento se lleva a cabo típicamente en un solvente no acuoso, no prótico tal como acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más cosolventes. La reacción puede llevarse 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 puede realizarse opcionalmente en presencia de una base no interferente, por
30 ejemplo una amina terciaria tal como trietilamina o N, N-diisopropiletilamina.

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

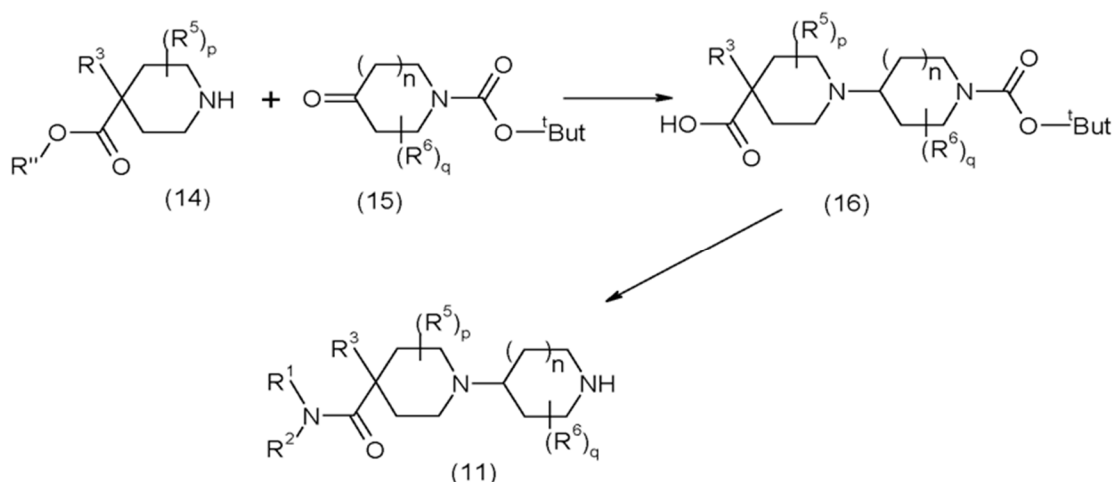
- 35 La variante de procedimiento (B) se lleva a cabo típicamente en un solvente aprótico tal como diclorometano o dicloroetano en presencia de una base no interferente tal como trietilamina. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente.

Los compuestos intermedios de la fórmula (10) se pueden preparar por la serie de reacciones mostradas en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

En el Esquema de reacción 1, el ácido piperidinocarboxílico (12) se hace reaccionar con la cetona sustituida (13) en condiciones de aminación reductora. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo típicamente con calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 70°C usando un agente reductor borohidruro tal como triacetoxiborohidruro sódico en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético. En una secuencia alternativa de reacciones, se hace reaccionar un éster (por ejemplo, el éster etílico) del ácido piperidina carboxílico (12) con la piperidona (13) en presencia de cianoborohidruro sódico en combinación con cloruro de zinc o triacetoxiborohidruro sódico en combinación con titanio isopropóxido para dar un compuesto éster intermedio (no mostrado) que se hidroliza entonces selectivamente en condiciones suaves usando hidróxido de litio o hidróxido sódico para dar el compuesto (10). Los compuestos de fórmula (11) se pueden preparar por la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 2 a continuación.

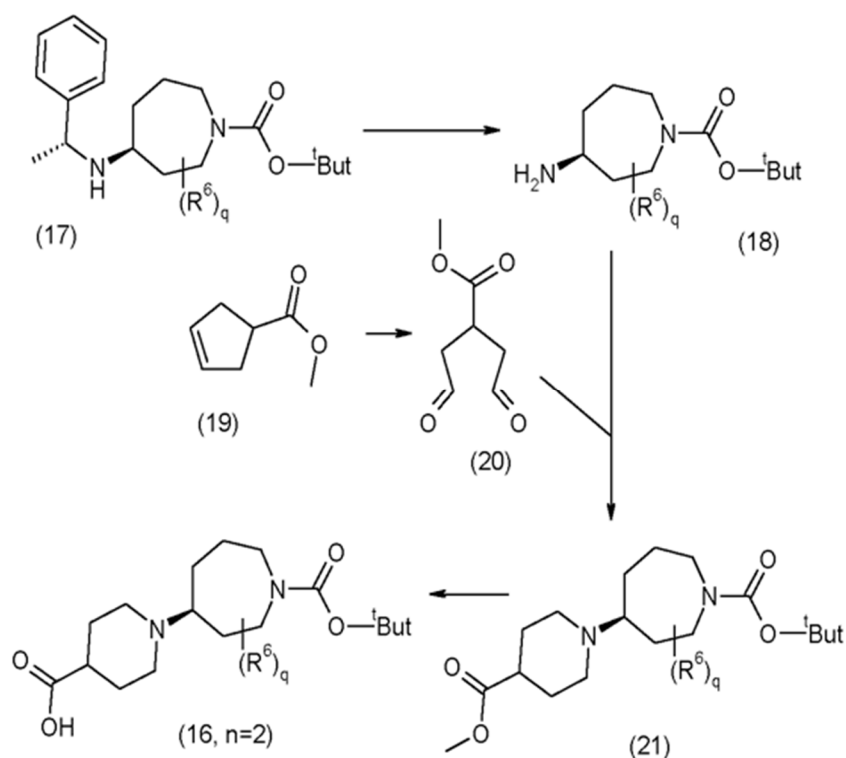


Esquema 2

En el Esquema 2, el éster de piperidina (14, R" = etilo) se hace reaccionar con la cetona (15) en condiciones de aminación reductora del tipo descrito anteriormente para dar un éster intermedio (no mostrado) que después se hidroliza selectivamente usando hidróxido de litio para producir el ácido carboxílico 16. El ácido carboxílico (16) se hace reaccionar a continuación con una amina HNR¹R² en condiciones de formación de amida (véase más arriba) para dar un compuesto amida intermedio (no mostrado) que se desprotege a continuación por eliminación de el grupo Boc por tratamiento con ácido (por ejemplo ácido trifluoroacético en diclorometano) para dar el compuesto (11).

En la fórmula (1) y las fórmulas mostradas en los Esquemas de reacción 1 y 2 anteriores, cuando "n" es 2, el anillo heterocíclico de la derecha es un anillo de azepina y puede existir un centro quiral en el átomo de carbono de la azepina anillo que está unido al anillo de piperidina. Aunque los isómeros ópticos individuales pueden aislarse y purificarse por métodos estándar al final de la secuencia de reacción, también es posible preparar compuestos de la fórmula (1) en la que n es 2 que tiene una estereoquímica deseada en el átomo de carbono quiral usando intermedios quirales de la fórmula (16).

Una ruta sintética que proporciona compuestos intermedios quirales de fórmula (16) en la que n es 2 y R⁵ está ausente, se muestra en el Esquema 3 a continuación.



Esquema 3

El material de partida para la secuencia de reacción mostrada en el Esquema 3 es el derivado protegido (4S)-4-aminoazepina (17) en el que el nitrógeno del anillo de la azepina está protegido por un grupo Boc y la unidad estructural 4-amino está protegida como un grupo (1R)-1-fenetilamino. El primer paso de la secuencia de reacción implica la eliminación del grupo protector fenetilamina usando hidróxido de paladio sobre carbono y formiato de amonio en metanol con calentamiento para dar la 4-aminoazepina (18). La 4-aminoazepina (18) se hace reaccionar a continuación con dialdehído (20) (que puede generarse in situ sometiendo al ciclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo a ozonólisis) en condiciones de aminación reductora como se ha descrito anteriormente (por ejemplo utilizando triacetoxiborohidruro sódico) para dar la piperidinil-azepina (21). La hidrólisis del grupo éster carboxílico de piperidina utilizando hidróxido sódico proporciona el isómero óptico (S) del ácido N-protegido-azepinilpiperidinil carboxílico (16).

Con el fin de obtener el correspondiente isómero óptico (R) del compuesto (16), se puede usar el correspondiente isómero (4R)-4-aminoazepina del compuesto (17) como material de partida.

Una vez formado, un compuesto de la fórmula (1), o un derivado protegido del mismo, se puede convertir en otro compuesto de fórmula (1) por métodos bien conocidos por el experto en la materia. Ejemplos de procedimientos sintéticos para convertir un grupo funcional en otro grupo funcional se exponen en textos estándar tales como *Advanced Organic Chemistry* y *Organic Syntheses* (véase las 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 la reacción tenga lugar en una posición indeseable en la molécula. Ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales se pueden encontrar en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene y P. Wuts, 3ª Edición, John Wiley and Sons, 1999).

Los compuestos preparados por los métodos anteriores pueden aislarse y purificarse mediante cualquiera de una variedad de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica y ejemplos de tales métodos incluyen recristalización y técnicas cromatográficas tales como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) y HPLC.

Formulaciones Farmacéuticas

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

De acuerdo con esto, en otra realización (Realización 4.1) de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (1) como se define en una cualquiera de las Realizaciones 1.1 a 1.70 junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

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

5 En otra realización (realización 4.3), la composición es una composición en cápsula.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar, por ejemplo, de vehículos (por ejemplo, un vehículo sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como cargas o agentes de carga y diluyentes líquidos tales como solventes y cosolventes), agentes de granulación, aglutinantes, agentes auxiliares de flujo, agentes de recubrimiento, agentes de control de la liberación (por ejemplo, retardantes de liberación o retardación de polímeros o ceras), agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes reguladores, lubricantes, conservantes, antifúngicos y antibacterianos, antioxidantes, agentes reguladores, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes espesantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes de enmascaramiento del sabor, estabilizadores o cualquier otro excipiente utilizado convencionalmente en composiciones farmacéuticas.

15 El término "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento significa compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico sano, adecuadas para su 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, proporcional a una razonable relación beneficio/riesgo. Cada excipiente debe ser también "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

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

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

25 Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para administración oral incluyen comprimidos (recubiertos o no revestidos), cápsulas (caparazón duro o blando), comprimidos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, pastillas sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

30 Las composiciones en tabletas pueden contener una dosificación unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o vehículo inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no azucarado tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o derivado de la misma tal como celulosa microcristalina (MCC), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidones tales como almidón de maíz. Los comprimidos pueden contener también ingredientes estándar tales como agentes de unión y granulación tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados hinchables tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo BHT) por ejemplo reguladores de fosfato o citrato, y agentes efervescentes tales como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes son bien conocidos y no necesitan ser discutidos en detalle aquí.

35 Los comprimidos pueden estar diseñados para liberar el fármaco al contacto con fluidos estomacales (comprimidos de liberación inmediata) o para liberación de forma controlada (comprimidos de liberación controlada) durante un período de tiempo prolongado o con una región específica del tracto GI.

40 Las composiciones farmacéuticas comprenden típicamente desde aproximadamente un 1% (p/p) a aproximadamente un 95%, preferiblemente un % (p/p) de ingrediente activo y de un 99% (p/p) a un 5% (p/p) un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo como se ha definido anteriormente) o una combinación de tales excipientes. Preferiblemente, las composiciones comprenden de aproximadamente un 20% (p/p) a aproximadamente un 90% (p/p) de ingrediente activo y de un 80% (p/p) a un 10% de un excipiente o combinación de excipientes farmacéuticamente. 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 forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargadas, grageas, polvos, comprimidos o cápsulas.

50 Los comprimidos y las cápsulas pueden contener, por ejemplo, 0-20% de desintegrantes, 0-5% de lubricantes, 0-5% de agentes auxiliares de flujo y/o 0-99% (p/p) de relleno/dosis de fármaco). También pueden contener 0-10% (p/p) de aglutinantes poliméricos, 0-5% (p/p) de antioxidantes, 0-5% (p/p) de pigmentos. Las tabletas de liberación lenta, además, típicamente contienen 0-99% (p/p) de polímeros que controlan la liberación (por ejemplo retardantes) (dependiendo de la dosis). Las capas de película de la tableta o cápsula contienen típicamente polímeros de 0-10% (peso/peso), pigmentos de 0-3% (peso/peso) y/o plastificantes de 0-2% (peso/peso).

Las formulaciones parenterales contienen típicamente 0-20% (p/p) reguladores, 0-50% (p/p) de cosolventes, y/o 0-99% (p/p) de agua para inyección (WFI) (dependiendo de la dosis y si se liofiliza). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99% (p/p) de aceites.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse a un paciente en "paquetes para paciente" que contienen un curso de tratamiento completo en un solo envase, habitualmente un envase blíster. Los compuestos de la fórmula (1) se presentarán generalmente en forma de dosificación unitaria y, como tales, contendrán típicamente un compuesto suficiente 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 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. Dentro de estos rangos, subrangos particulares del compuesto 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 de 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0,1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

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

15 El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesite (por ejemplo un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para conseguir el efecto terapéutico deseado (cantidad efectiva). Las cantidades exactas de compuesto administrado pueden ser determinadas por un médico supervisor de acuerdo con procedimientos estándar.

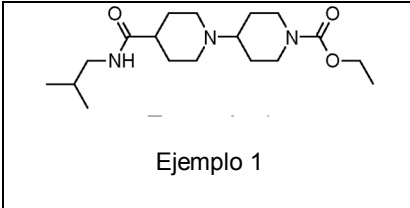
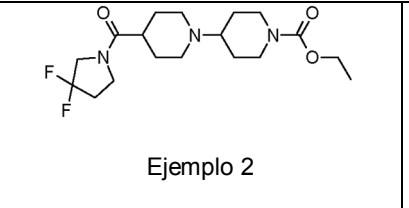
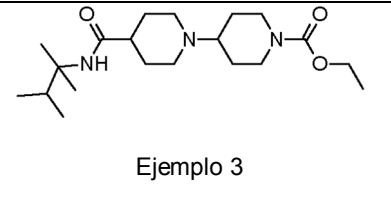
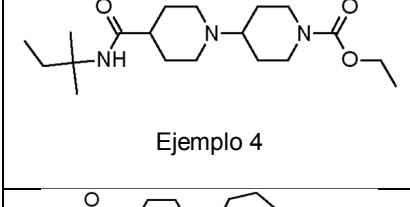
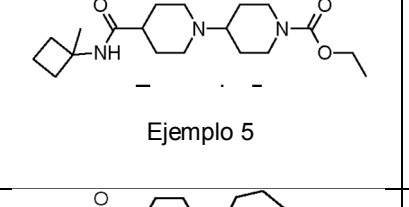
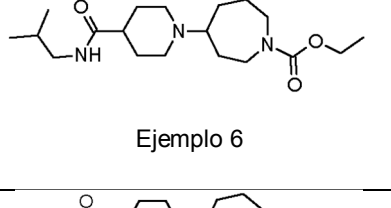
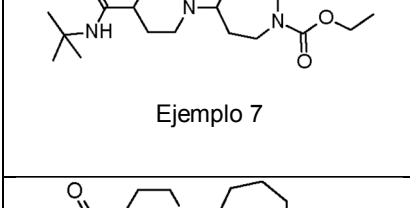
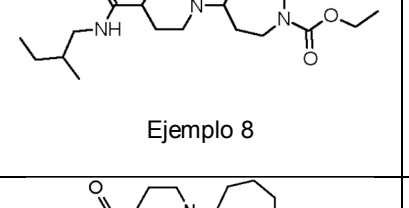
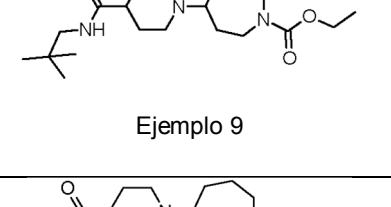
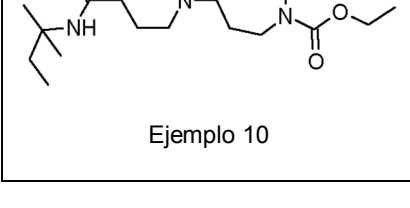
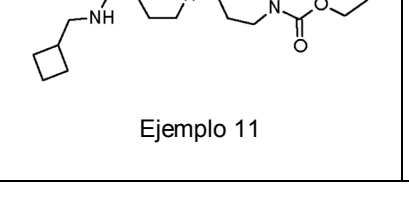
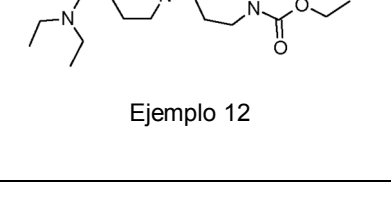
Ejemplos

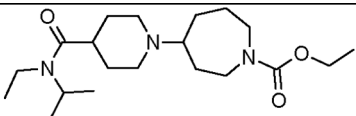
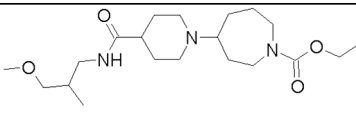
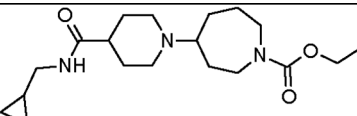
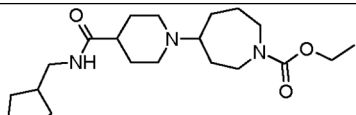
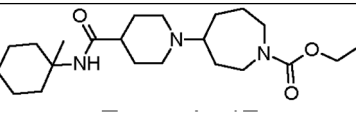
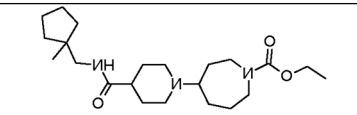
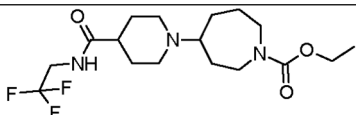
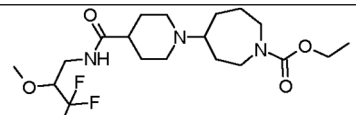
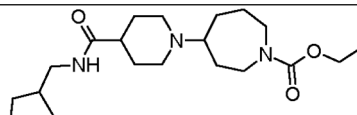
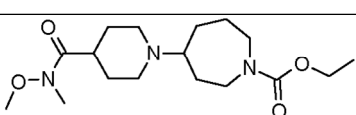
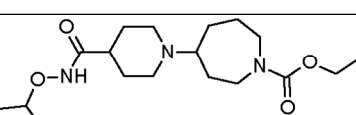
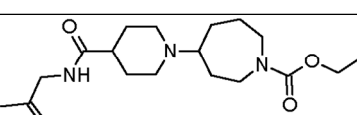
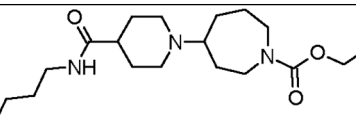
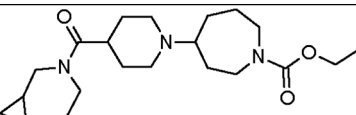
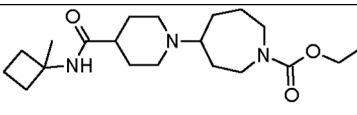
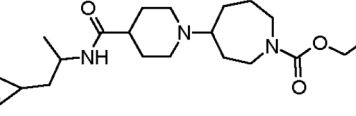
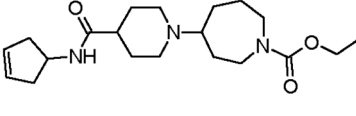
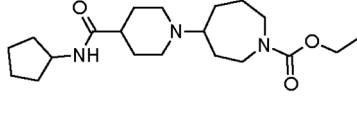
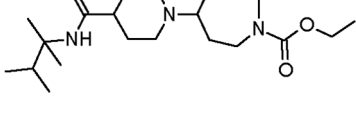
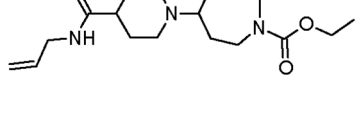
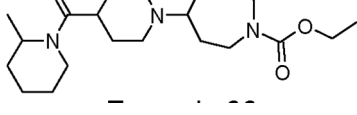
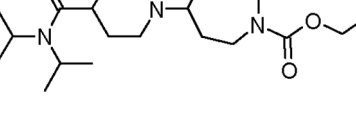
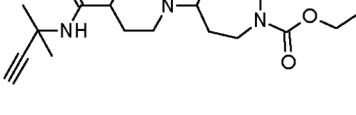
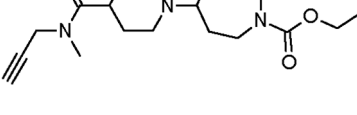
20 La invención será ilustrada ahora, pero no limitada, haciendo referencia a las realizaciones específicas descritas en los siguientes ejemplos.

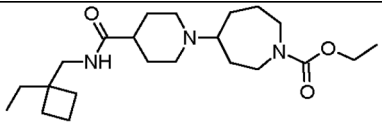
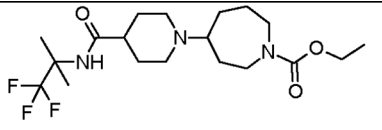
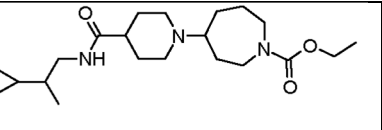
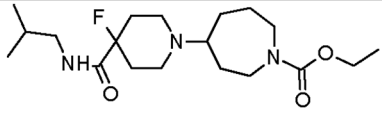
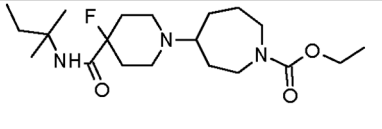
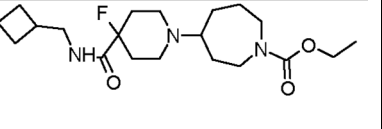
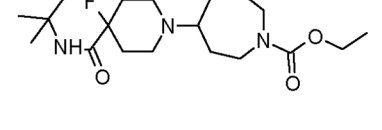
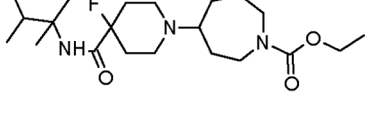
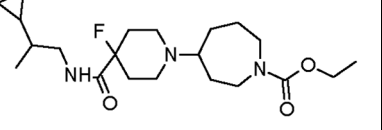
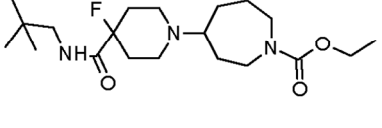
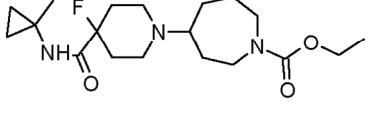
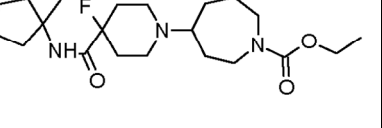
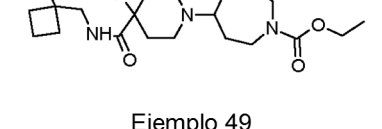
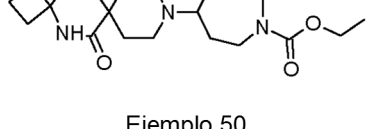
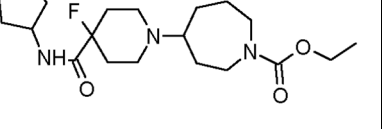
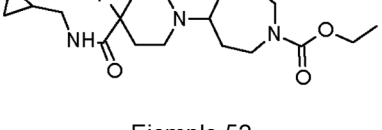
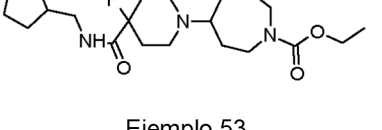
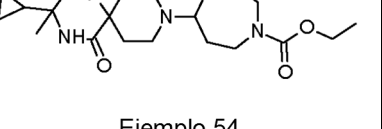
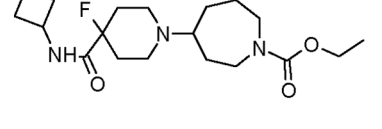
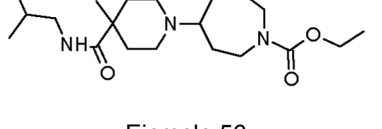
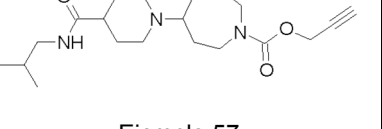
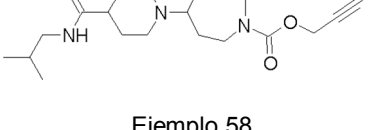
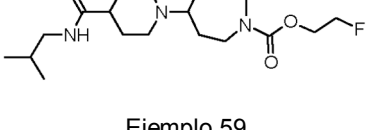
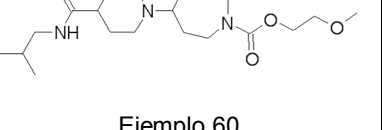
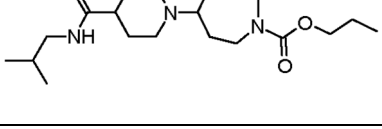
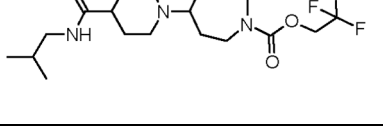
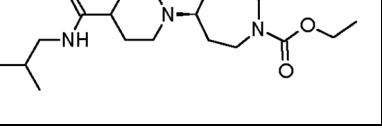
Ejemplos 1 A 82

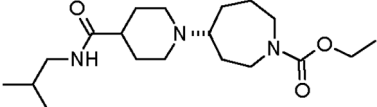
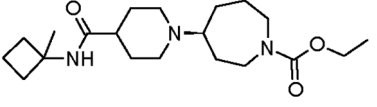
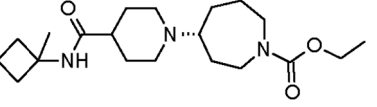
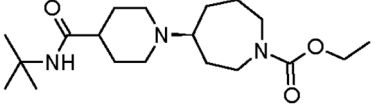
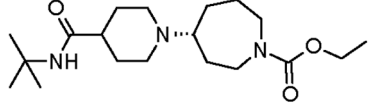
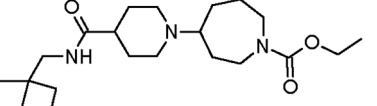
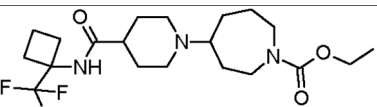
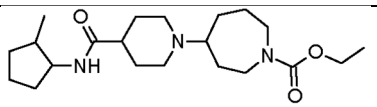
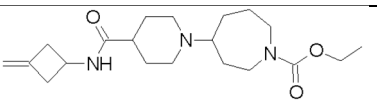
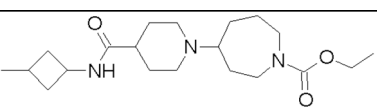
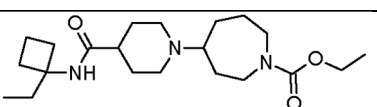
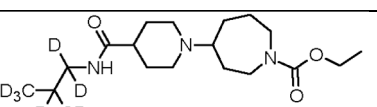
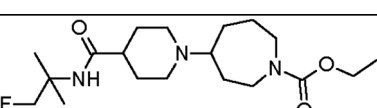
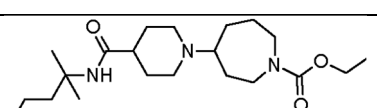
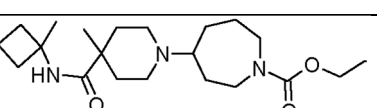
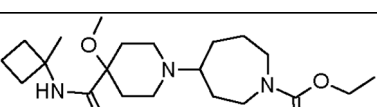
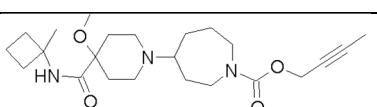
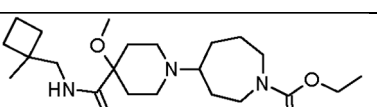
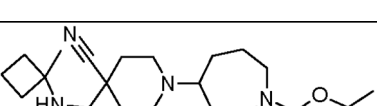
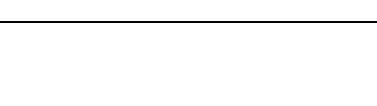
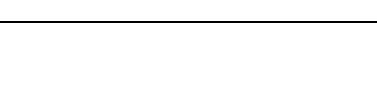
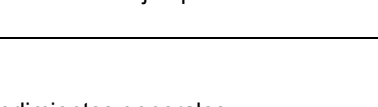
Se han preparado los compuestos de los Ejemplos 1 a 82 mostrados en la Tabla 1 siguiente. Sus propiedades por NMR y LCMS y los métodos usados para prepararlos se exponen en la Tabla 2.

Tabla 1

		
Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
		
Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
		
Ejemplo 7	Ejemplo 8	Ejemplo 9
		
Ejemplo 10	Ejemplo 11	Ejemplo 12

 <p>Ejemplo 13</p>	 <p>Ejemplo 14</p>	 <p>Ejemplo 15</p>
 <p>Ejemplo 16</p>	 <p>Ejemplo 17</p>	 <p>Ejemplo 18</p>
 <p>Ejemplo 19</p>	 <p>Ejemplo 20</p>	 <p>Ejemplo 21</p>
 <p>Ejemplo 22</p>	 <p>Ejemplo 23</p>	 <p>Ejemplo 24</p>
 <p>Ejemplo 25</p>	 <p>Ejemplo 26</p>	 <p>Ejemplo 27</p>
 <p>Ejemplo 28</p>	 <p>Ejemplo 29</p>	 <p>Ejemplo 30</p>
 <p>Ejemplo 31</p>	 <p>Ejemplo 32</p>	 <p>Ejemplo 33</p>
 <p>Ejemplo 34</p>	 <p>Ejemplo 35</p>	 <p>Ejemplo 36</p>

 Ejemplo 37	 Ejemplo 38	 Ejemplo 39
 Ejemplo 40	 Ejemplo 41	 Ejemplo 42
 Ejemplo 43	 Ejemplo 44	 Ejemplo 45
 Ejemplo 46	 Ejemplo 47	 Ejemplo 48
 Ejemplo 49	 Ejemplo 50	 Ejemplo 51
 Ejemplo 52	 Ejemplo 53	 Ejemplo 54
 Ejemplo 55	 Ejemplo 56	 Ejemplo 57
 Ejemplo 58	 Ejemplo 59	 Ejemplo 60
 Ejemplo 55	 Ejemplo 56	 Ejemplo 57

Ejemplo 61	Ejemplo 62	Ejemplo 63
		
Ejemplo 64	Ejemplo 65	Ejemplo 66
		
Ejemplo 67	Ejemplo 68	Ejemplo 69
		
Ejemplo 70	Ejemplo 71	Ejemplo 72
		
Ejemplo 73	Ejemplo 74	Ejemplo 75
		
Ejemplo 76	Ejemplo 77	Ejemplo 78
		
Ejemplo 79	Ejemplo 80	Ejemplo 81
		
Ejemplo 82		
		

Procedimientos generales

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

5 triplete de tripletes, qd = cuarteto de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, ddt = doblete de doblete de tripletes, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento se listan como valores J, medidos en Hz. Los resultados de RMN y espectroscopía de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos de fondo. La cromatografía se refiere a cromatografía en columna realizada usando gel de sílice de malla 60-120 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea). La TLC para las reacciones de monitorización se refiere a la activación por TLC usando la fase móvil especificada y el gel de sílice F254 como una fase estacionaria, de Merck. Las reacciones mediadas por microondas se realizaron en los reactores de microondas Biotage Initiator o CEM Discover.

10 La espectroscopía de masas se llevó a cabo en espectrómetros API Shimadzu LC-2010 EV, Waters ZQ-2000, UPLC-Mass SQD-3100 o Applied Biosystem API-2000 usando condiciones de electroaspersión como se especifica para cada compuesto en la sección experimental detallada.

La HPLC preparativa se llevó a cabo típicamente bajo las siguientes condiciones, (Waters HPLC): Columna: XSelect CSH Prep C-18, 19 x 50 mm, 5 µm; Fase móvil: gradientes de agua y MeCN (cada uno contiene 0,1% de ácido fórmico); Gradiente 5% de MeCN en 0,1 HCOOH en agua (30 s), 5% a 40% (más de 7 min) y después 95% de MeCN en 0,1 HCOOH en agua (1 min) y después 5% de MeCN en 0,1 HCOOH en agua (1,5 min) A 28 ml/min.

15 Los experimentos de LCMS se llevaron a cabo típicamente usando condiciones de electroaspersión según se especifica para cada compuesto bajo las siguientes condiciones:

Método A y B

20 Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector de PDA Waters 2996, Micromass 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)/diluyente 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 H₂O + 2,5 ml de solución de amoníaco; Solvente D = MeCN 2,5 l + 135 ml de H₂O + 2,5 ml de solución de amoníaco; Volumen de inyección 3 µL; detección UV de 230 a 400 nM; temperatura de la columna de 45°C; rata de flujo 1,5 ml/min.

Método C

25 Instrumento: Agilent 1200 LCMS. Columna: Agilent Zorbax Extend RRHT, 1,8 µm, 4,6 x 30 mm. Longitud de onda de detección: 254 nm. Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%), rata de flujo]: 0,005 (2,5 mL/min), 3,00/95 (2,5 mL/min), 3,01/95 (4,5 mL/min), 3,50 (3,5 ml/min), 3,90/95 (3,5 ml/min), 4,00/5 (2,5 ml/min) (solvente A: agua con ácido fórmico al 0,1%, solvente B: MeCN con ácido fórmico al 0,1%).

Método D

30 Instrumento: LCMS (Agilent 1200-6110) con detector UV y ELSD a 40°C utilizando agua X-Bridge C18 (4,6 mm * 50 mm, 3,5 µm) y utilizando agua (0,05% de TFA) y acetonitrilo (0,05% TFA) como la fase móvil. El programa de gradiente de eluyente fue MECN (TFA al 0,05%) de 5% a 100% durante 1,6 min y MECN al 100% (TFA al 0,05%) durante 1,4 min. La rata de flujo fue de 2,0 ml/min.

Método E

35 Instrumento: LCMS (Agilent 1200-6110) con detector UV y ELSD a 40°C usando agua X-Bridge C18 (4,6 mm * 50 mm, 3,5 µm) y utilizando agua (0,05% de TFA) y acetonitrilo (0,05% TFA) como la fase móvil. El programa de gradiente de eluyente fue MECN (TFA al 0,05%) de 5% a 100% durante 5 min y 100% de MeCN (TFA al 0,05%) durante 1,0 min. La rata de flujo fue de 2,0 ml/min.

40 Los datos de LCMS en la sección experimental se dan en el formato: ión de masa, tiempo de retención, pureza aproximada.

Abreviaturas

D = día (s)

DCE = dicloroetano

DCM = diclorometano

45 DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

ESI = ionización por electroaspersión

EtOAc = acetato de etilo

h = hora (s)

5 HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

LC = cromatografía líquida

MeCN = acetonitrilo

min = minuto (s)

10 EM = espectrometría de masas

RMN = resonancia magnética nuclear

Rt = temperatura ambiente

sat. = saturado

sol. = solución

15 STAB = triacetoxiborohidruro sódico

THF = tetrahidrofurano

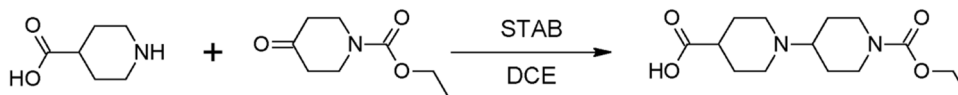
TLC = cromatografía de capa fina

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

Síntesis de intermedios:

20 Intermedio 1

Preparación de ácido 1'-(etoxicarbonil)-1,4'-bipiperidina-4-carboxílico



Intermedio 1

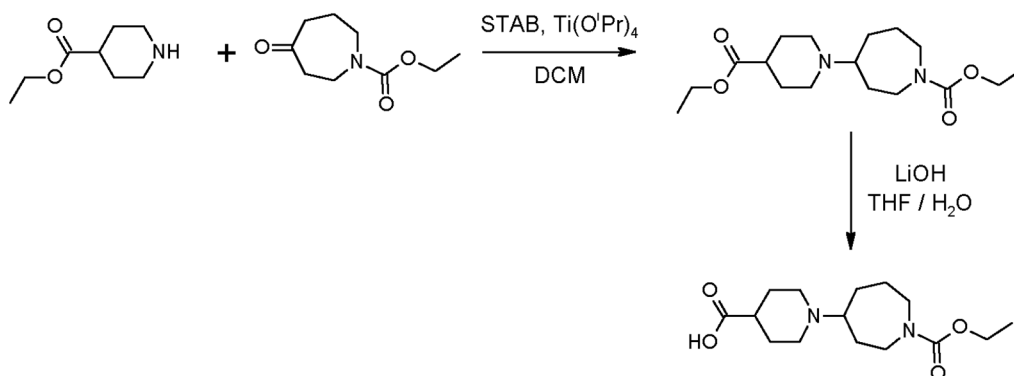
25 Se trató una solución de ácido isonipecótico (8,0 g, 61,0 mmol) en DCE (80 ml) con ácido acético (10,7 ml, 185 mmol) y 1-carbetoxi-4-piperidona (12,7 g, 74,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 40°C. Después se añadió STAB (29,2 g, 92,8 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 6h, se enfrió a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de 0% a 50% de MeOH en CHCl₃) para dar el ácido 1'-(etoxicarbonil)-1,4'-bipiperidina-4-carboxílico (16,0 g, 92,2%), Intermedio 1, como un sólido blanco.

30 Espectroscopía de masas: (ESI + ve) 285,1 [M + H]⁺

RMN ¹H: (400 MHz, CD₃OD) δ: 1.26 (t, J = 7.1, 3H), 1.61 (qd, J = 12.3, 8.0, 2H), 1.83-2.17 (m, 5H), 2.32-2.44 (m, 1 H), 2.75-3.14 (m, 4H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.35-3.50 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1, 2H), 4.26-4.30 (m, 2H), OH protón no observado.

Intermedio 2

Preparación de ácido 1-(1-(etoxicarbonil)azepan-4-il)piperidina-4-carboxílico



Intermedio 2

5 Se disolvieron isonipecotato de etilo (2,54 g, 2,50 ml, 16,2 mmol) y éster etílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (3,00 g, 16,2 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente e isopropóxido de titanio (5,07 g, 5,40 ml, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se añadieron STAB (13,7 g, 32,4 mmol) y ácido acético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃ Solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente 2% a 4% de MeOH en DCM]) para dar 4-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-carboxilato de etilo (2,56 g, 48%) en forma de un aceite amarillo pálido.

LCMS (Método A): m/z 327 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,68 min, inactivo en UV

15 RMN ¹H: (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.17 (t, J = 7.0, 6 H), 1.49-1.55 (m, 6H), 1.75-1.78 (m, 5H), 2.14-2.23 (m, 1 H), 2.37 (t, J = 9.1, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.61-3.70 (m, 1 H), 3.99-4.08 (m, 4H)

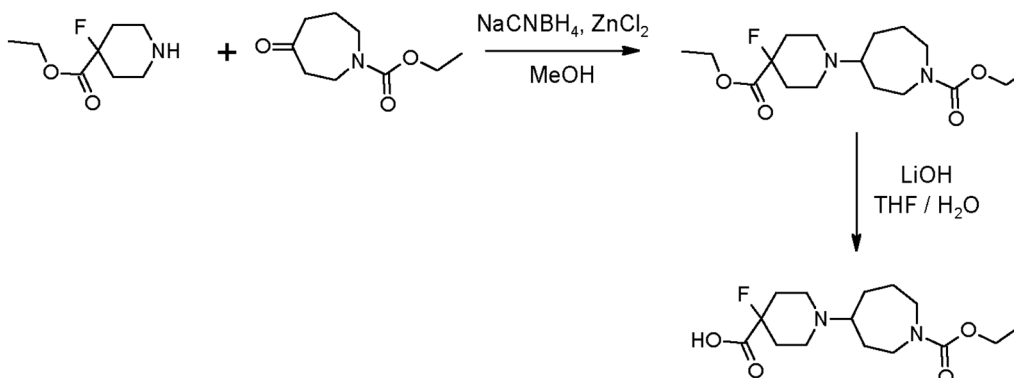
20 se disolvió 4-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (1,10 g, 3,4 mmol) en THF (60 ml) a temperatura ambiente y solución 1 M de LiOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. El pH se ajustó cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, se eliminaron los solventes bajo vacío, para dar 1,5 g de ácido 1-(1-(etoxicarbonil)azepan-4-carboxílico (1,5 g) aceite amarillo pálido viscoso, Intermedio 2, que se usó crudo en reacciones posteriores.

LCMS (Método A): m/z 299 (M + H)⁺ (ES⁺), a 0,12 min, inactivo con UV

RMN ¹H: (400MHz, CD₃OD) δ: 1.22-1.32 (m, 3H), 1.60-2.38 (m, 11 H), 2.08-2.22 (m, 1H), 3.13-3.26 (m, 2H), 3.33-3.51 (m, 2H), 3.52-3.76 (m, 2H), 4.08-4.18 (m, 2H), no se observó protón OH.

25 Intermedio 3

Preparación de ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]-4-fluoropiperidin-4-carboxílico



Intermedio 3

Se disolvió clorhidrato de 4-fluoropiperidina-4-carboxilato de etilo (3,00 g, 14,2 mmol) en metanol (20 ml) y se trató con K_2CO_3 (1,95 g, 14,2 mmol) en un mínimo de agua para desalar. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se sometió a destilación azeotrópica hasta sequedad con tolueno. El residuo y el éster etílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (2,62 g, 14,2 mmol) se disolvieron en metanol (50 ml) y se añadió cloruro de zinc (7,23 g, 56,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 2h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió $NaCNBH_4$ (1,78 g, 28,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se eliminaron bajo vacío, el residuo se diluyó con DCM y se trató con solución saturada de $NaHCO_3$, la mezcla heterogénea resultante se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución saturada de $NaCl$ y se secó sobre $MgSO_4$. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm , 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente de 0% a 4% de MeOH en DCM]) para dar 4-[4-fluoro-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (2,26 g, 46%) en forma de un aceite incoloro.

LCMS (Método A): m/z 331 (M + H) + (ES +), a 1,84 min, inactivo en UV

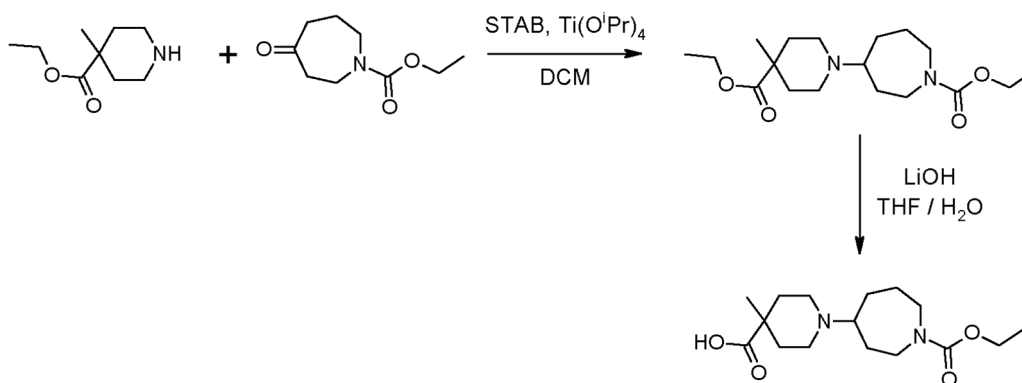
15 RMN 1H : (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.24-1.31 (m, 6H), 1.43-1.59 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H), 1.86-2.15 (m, 7H), 2.54-2.67 (m, 4H), 3.32-3.32 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 2H), 4.12 (q, J = 6.8, 2H), 4.22 (q, J = 7.2, 2H)

Se disolvió 4-[4-fluoro-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (2,26 g, 6,85 mmol) en THF (60 ml) a temperatura ambiente (6,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, se eliminaron los solventes bajo vacío, para dar ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]-4-fluoropiperidina-4-carboxílico (3,21 g) como un sólido ceroso blanco, intermedio 3, que se usó crudo en reacciones posteriores.

LCMS (Método A): m/z 317 (M + H)⁺ (ES⁺), a 0,24 min, inactivo en UV

Intermedio 4

Preparación de ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]-4-metilpiperidina-4-carboxílico



25

Intermedio 4

Se disolvió hidrocloreto de etil-4-metilpiperidina-4-carboxilato (0,50 g, 2,42 mmol) en metanol (10 mL) y se trató con K_2CO_3 (0,33 g, 2,42 mmol) en un mínimo de agua para desalar. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se sometió a destilación azeotrópica hasta sequedad con tolueno. El residuo y éster etílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (0,45 g, 2,42 mmol) se disolvieron en DCM (20 ml) a temperatura ambiente y se añadió isopropóxido de titanio (0,76 g, 0,8 ml, 2,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h. Se añadieron STAB (2,05 g, 9,66 mmol) y ácido acético (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, solución saturada de $NaCl$ y se secó sobre $MgSO_4$. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm , 60 Å, 25 ml por minuto, gradiente de 0% a 4% de MeOH en DCM]) para dar 4-[4-metil-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (0,37 g, 45,0%) en forma de un aceite amarillo pálido.

35

LCMS (Método A): m/z 341 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,73 min, inactivo en UV

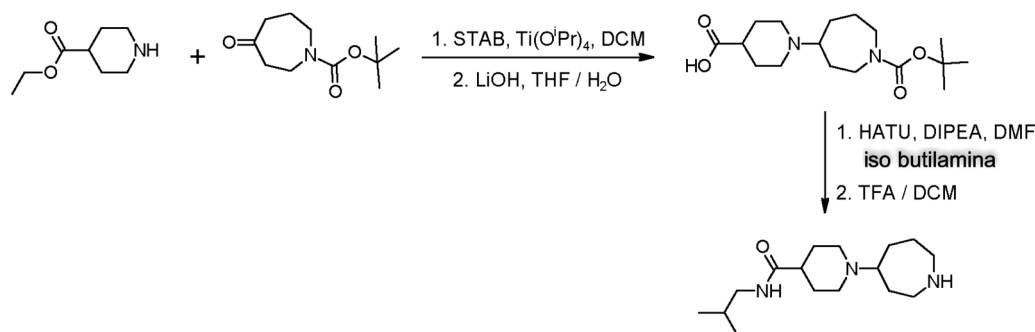
RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃) δ: 1.16 (s, 3H), 1.23-1.27 (t, J = 7.2, 6H), 1.40-1.89 (m, 5H), 1.92-1.93 (m, 4H), 2.11-2.62 (m, 6H), 3.25-3.51 (m, 4H), 4.09-4.17 (m, 4H).

Se disolvió 4-[4-metil-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (0,37 g, 1,09 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente y se agregó solución 1 M de LiOH (3,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, se eliminaron los solventes bajo vacío, para dar ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]-4-metilpiperidina-4-carboxílico (0,66 g) como un aceite viscoso incoloro, Intermedio 4, que se usó crudo en reacciones posteriores.

LCMS (Método A): m/z 317 (M + H) + (ES +), a 0,24 min, inactivo en UV

Intermedio 5

10 Preparación de sal de TFA 1-(azepan-4-il)-N-(2-metilpropil)piperidina-4-carboxamida



Intermedio 5

Se disolvieron isonipecotato de etilo (2,28 g, 2,25 ml, 14,5 mmol) y éster tert-butílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (3,00 g, 14,5 mmol) en DCM (60 ml) a temperatura ambiente y se agregó isopropóxido de titanio (4,12 g, 4,40 ml, 14,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. Se añadieron STAB (13,74 g, 32,4 mmol) y ácido acético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua (5 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO₃, solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente de 0% a 4% de MeOH en DCM]) para proporcionar 4-[4-(tert-butoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (2,61 g, 50,8%) en forma de un aceite amarillo pálido.

LCMS (Método A) m/z 355 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,93 min, inactivo en UV

4-[4-(tert-butoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo G, 7,4 mmol) en THF (60 ml) a temperatura ambiente y solución 1 M de LiOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los solventes se eliminaron bajo vacío, para dar el ácido 1-(1-(tert-butoxicarbonil)azepan-4-il)piperidina-4-carboxílico que se usó en crudo en la reacción subsiguiente.

LCMS (Método A) m/z 327 (M + H)⁺ (ES⁺), a 0,15 min, UV inactivo

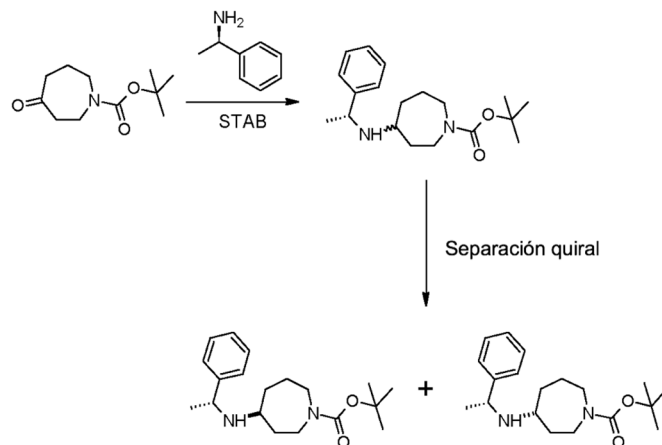
El residuo se disolvió en DMF (30 ml) e isobutilamina (0,81 g, 1,1 ml, 11,0 mmol), HATU 4,20 g, 11,0 mmol) y DIPEA (4,76 g, 6,41 mL, 36,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo vacío, y el residuo se repartió entre DCM y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃, solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente de 0% a 10% de MeOH en DCM]) para dar 4-(4-((2-metilpropil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de tert-butilo (1,95 g, 69,4%) como un aceite amarillo pálido.

LCMS (Método A): m/z 382 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,76 min, inactivo en UV

Se disolvió 4-(4-((2-metilpropil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de tert-butilo (1,95 g, 5,1 mmol) en DCM (16 mL) y se añadió TFA (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h bajo nitrógeno, después se eliminaron los solventes bajo vacío, para dar 2,02 g de sal de TFA de 1-(azepan-4-il)-N-(2-metilpropil)piperidina-4-carboxamida, intermedio 5, como un aceite amarillo oscuro que se usó directamente sin purificación adicional.

LCMS (Método A): m/z 282 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,34 min, inactivo en UV

El intermedio 6- (R) y 6- (S)



5 Se agitó una mezcla de éster tert-butílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (90 g, 422 mmol) y (R) -1-feniletanamina (56,4 g, 465 mmol) en THF (1000 ml) durante 15 min y se añadió STAB (107,4 g, 510 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo, después se añadió ácido acético (26,7 g, 450 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego se concentró bajo vacío, el residuo se disolvió en DCM (800 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 300 ml), se secó (Na₂SO₄). Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por
10 cromatografía en columna (gradiente de 0% a 3% de MeOH en DCM) para dar 4-[[[(1R)-1-feniletil] amino]azepano-1-carboxilato de tert-butilo (90 G, 67,0%) como una mezcla de dos diastereoisómeros.

LCMS (Método D): m/z 319 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,25 min, 95% de 70 g de esta mezcla se separaron por preparación quiral. HPLC [Instrumento: Waters Thar-SFC 200 con detector UV GILSON UV-1 (-151/152/155/156) a 35°C usando CHIRALPAK AY-H (2,0 cm de ID x 25 cm de L. 5µm) y usando (Acetonitrilo/Isopropanol) (0,2% DEA)/CO₂ = 1,2/4,8/94 (V/V/V) como la fase móvil. El rata de flujo fue de 120 ml/min (todos los solventes eran de grado HPLC). La contrapresión del sistema fue de 100 bar. El sistema SFC se monitorizó a 214 nm] para proporcionar (4S)-4-[[[(1R) -1-feniletil]amino azepano-1-carboxilato de tert-butilo (26 g, rendimiento 24,9%) como un aceite amarillo y (4R)-4-[[[(1R)-1-feniletil]amino azepano-1-carboxilato de tert-butilo (30 g, 28,6% de rendimiento) como un aceite amarillo.

(4S)-4-[[[(1R)-1-feniletil] amino azepano-1-carboxilato de etilo

20 RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (d, J = 7.1, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.34-1.43 (m, 3H), 1.72-1.97 (m, 3H), 2.34-2.39 (m, 1 H), 3.01-3.45 (m, 4H), 3.80 (q, J = 7.2, 1 H), 7.15-7.25 (m, 5H), no se observó el protón NH

[α]_D²⁰ = + 57.0 (c = 0.5 en MeOH)

La configuración absoluta se determinó por análisis de rayos X de la sal de p-bromobenzoato de (4S)-4-[[[(1R) -1-feniletil] amino azepano-1-carboxilato de tert-butilo. (A. Alker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 20 (2010) 4521-4525)

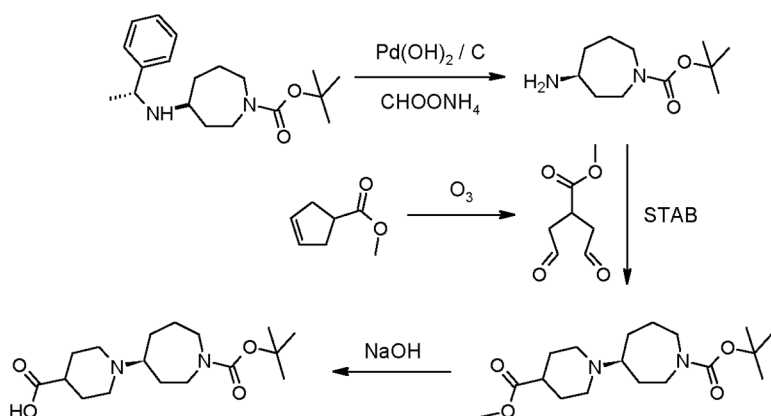
(4R) -4-[[[(1R) -1-feniletil]amino azepano-1-carboxilato de tert-butilo

25 RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃) δ: 1.27 (d, J = 7.0, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.34-1.42 (m, 3H), 1.74-1.96 (m, 3H), 2.35-2.41 (m, 1H), 3.02-3.45 (m, 4H), 3.81 (q, J = 7.1, 1H), 7.16-7.26 (m, 5H), Protón NH no observado

[α]_D²⁰ = - 31.8 (c = 0.5 in MeOH)

El intermedio 6- (S)

Preparación de (4S)-4-[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de tert-butilo



Intermedio 6-(S)

5 Una suspensión de (4S)-4-[(1R)-1-feniletil] amino azepano-1-carboxilato de Pd(OH)₂/C (10%, 550 mg) (5,5 g, 17,3 mmol) y HCOONH₄ (3,3 g, 51,9 mmol) en MeOH (80 ml) se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, los solventes del filtrado se eliminaron bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de 0% a 10% de MeOH en DCM) para dar (4S)-4-aminoazepano-1-carboxilato de tert-butilo (3,2 g, 87,3%).

LCMS (Método E): m/z 215 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.53 min, inactivo con UV

10 RMN ¹H: (400MHz, CDCl₃) δ: 1.34-1.42 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 2H), 1.60-1.86 (m, 3H), 2.80-2.90 (m, 1 H), 3.08-3.53 (m, 4H)

[α]_D²⁰ = + 21.3 (c = 1.0 in MeOH)

15 Se disolvió ciclopent-3-eno-1-carboxilato de metilo (4,42 g, 35 mmol) en DCM/MeOH (160 ml, 3: 1) y se enfrió a -78°C. Se pasó ozono a través de la solución hasta que persistió un color azul. El ozono en exceso se purgó de la mezcla de reacción con N₂ seco. Se añadió sulfuro de dimetilo (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se añadió a una solución de (4S)-4-aminoazepano-1-carboxilato de tert-butilo (7,5 g, 35 mmol), STAB (18,57 g, 87,6 mmol), NEt₃ (4,26 g, 42,1 mmol) y ácido acético (1,8 ml) en DCE (200 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se vertió en solución acuosa de Na₂CO₃. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), la fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente 0% a 25% de EtOAc en éter de petróleo) para dar (4S)-4-[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (7,7 g, rendimiento 64,6%) en forma de un aceite amarillo.

LCMS (Método D): m/z 341 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,49 min inactivo con UV,

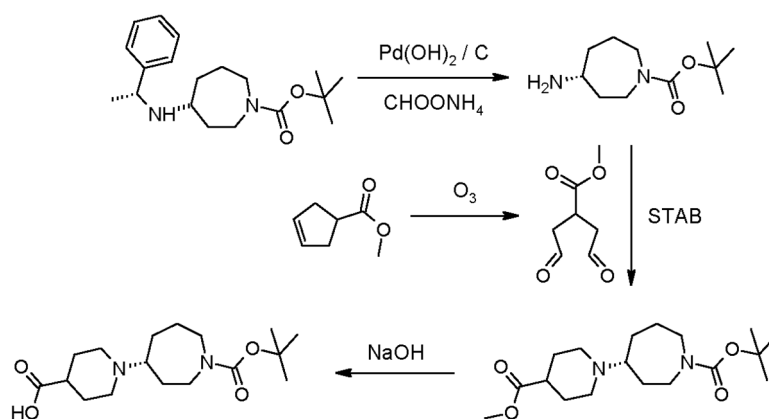
25 (4S)-4-[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1 Carboxilato de etilo (7,7 g, 22,7 mmol) en THF y agua (60 ml, 1: 1) y se enfrió a 0°C. Se añadió NaOH (1,0 g, 24,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. Los solventes orgánicos se eliminaron bajo vacío, y la fase acuosa se acidificó con ácido acético a pH = 3 ~ 4, luego se concentró hasta sequedad. El residuo se suspendió en CHCl₃ (40 ml) y se filtró para eliminar las sales inorgánicas. El filtrado se evaporó hasta sequedad para dar el ácido 1-[(4S)-1-[(tert-butoxicarbonil)carbonil]azepan-4-il]piperidina-4-carboxílico (6,2 g, rendimiento 84%) como un aceite amarillo.

LCMS (Método D): m/z 327 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.35 min, inactivo con UV

30 RMN ¹H: (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.38 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 6H), 1.70-1.78 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 3H), 2.35-2.42 (m, 1 H), 2.65-2.69 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 8.32 (br. s, 1 H) [α]_D²⁰ = + 11.0 (c = 1.8 en MeOH)

El intermedio 6- (R)

Preparación de (4R)-4-[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de tert-butilo



Intermedio 6-(R)

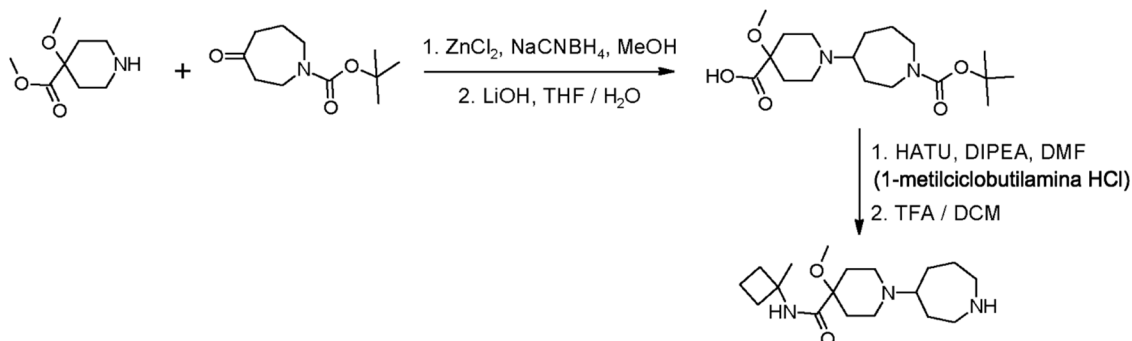
El compuesto del título (6,1 g, 18,7 mmoles) se preparó a partir de (4R)-4-[[[(1R)-1 feniletil]amino]azepano-1-carboxilato de tert-butilo (5,5 g, 17,3 mmol) usando el descrito anteriormente para el Intermedio 6- (S).

5 LCMS (Método D): m/z 327 ($M + H$)⁺ (ES⁺), a 1,35 min, inactivo en UV

RMN ¹H: (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39 (s, 9H), 1.45-1.53 (m, 6H), 1.70-1.78 (m, 4H), 2.08-2.20 (m, 3H), 2.35-2.41 (m, 1 H), 2.64-2.69 (m, 2H), 3.12-3.19 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 8.32 (br. s, 1 H) [α]_D 20 = -10.7 (c = 2.0 in MeOH).

Intermedio 7

Preparación de sal TFA de 1-(azepan-4-il)-4-metoxi-N-(1-metilciclobutil)piperidina-4-carboxamida



Intermedio 7

10

Se disolvió clorhidrato del éster metílico del ácido 4-metoxipiperidina-4-carboxílico (0,50 g, 2,38 mmol) en metanol (10 ml) y se trató con K₂CO₃ (0,328 g, 2,38 mmol) en un mínimo de agua para desalar. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se sometió a destilación azeotrópica hasta sequedad con tolueno. El residuo y éster tert-butílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (0,745 g, 2,38 mmol) se disolvieron en metanol (20 ml) a temperatura ambiente y se trataron con cloruro de zinc (0,975 g, 7,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (0,299 g, 4,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo vacío, y el residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los compuestos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaCl y se secaron por paso a través de un cartucho Biotage Phase Separator. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente 1% a 10% de MeOH en DCM]) para dar 4-[4-metoxi-4-(metoxycarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de tert-butilo (0,163 g, 15,5%) en forma de un aceite incoloro.

LCMS (Método A): m/z 371 ($M + H$)⁺ (ES⁺), a 1,72 min, inactivo en UV

25 4-[4-metoxi-4-(metoxycarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de tert-butilo (0,06 g, 0,17 mmol) en THF (5 ml) a la temperatura ambiente (0,35 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 días. El pH se ajustó cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, se eliminaron los solventes bajo vacío, para

dar el ácido 1-[1-(tert-butoxicarbonil)azepan-4-il]-4-metoxipiperidina-4-carboxílico que se utilizó crudo en la reacción posterior.

LCMS (Método A): m/z 357 (M + H) + (ES +), a 0,24 min inactivo en UV,

5 Se disolvió ácido 1-[1-(tert-butoxicarbonil)azepan-4-il]-4-metoxipiperidina-4-carboxílico (0,163 g, 0,44 mmol) se añadieron DMF (5 ml) y clorhidrato de (1-metil) ciclobutilamina (0,08 g, 0,66 mmol), HATU (0,25 g, 0,66 mmol) y DIPEA (0,284 g, 0,38 ml, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo vacío, y el residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente 1% a 6% de MeOH en DCM]) para dar 4-{4-metoxi-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-1-il}azepano-1-carboxilato de tert-butilo (0,025 g, 13,4%) como un aceite amarillo pálido.

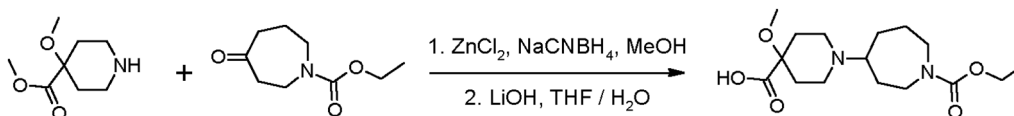
LCMS (Método A) m/z 424 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,88 min inactivo en UV,

15 4-{4-metoxi-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,06 mmol) en DCM (4 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche bajo nitrógeno, después se eliminaron los solventes bajo vacío, para producir sal de TFA 1(azepan-4-il)-4-metoxi-N-(1-metilciclobutil)piperidina-4-carboxamida 0,26 g), intermedio 7, como un aceite amarillo oscuro que se usó directamente sin purificación adicional.

LCMS (Método A): m/z 324 (M + H) + (ES +), a 0,18 min, inactivo en UV

Intermedio 8

20 Preparación de ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]-4-metoxipiperidina-4-carboxílico



Intermedio 8

25 Se disolvió clorhidrato del éster metílico del ácido 4-metoxipiperidina-4-carboxílico (0,50 g, 2,38 mmol) en metanol (10 mL) y se trató con K₂CO₃ (0,328 g, 2,38 mmol) en un mínimo de agua para desalar. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se sometió a destilación azeotrópica hasta sequedad con tolueno. El residuo y el éster etílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (0,441 g, 2,38 mmol) se disolvieron en metanol (20 ml) a temperatura ambiente y se trataron con cloruro de zinc (0,975 g, 7,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro sódico (0,299 g, 4,77 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo vacío, y el residuo se suspendió en DCM y solución saturada de NaHCO₃. La mezcla turbia se hizo pasar a través de una almohadilla de celite que se lavó con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de NaCl y se secó por paso a través de un cartucho Biotage Phase Separator. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente 1% a 6% de MeOH en DCM]) para dar 4-[4-metoxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (0,136 g, 16,4%) en forma de un aceite incoloro.

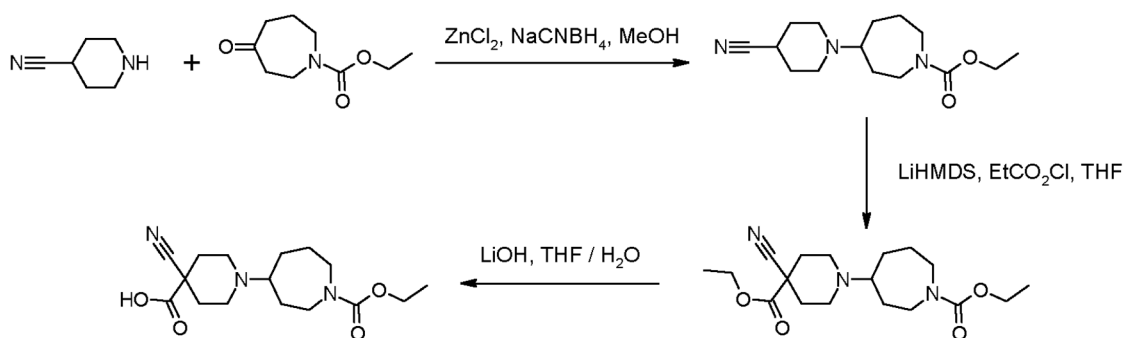
LCMS (Método A): m/z 343 (M+H)⁺ (ES⁺), a 1.46 min, inactivo en UV.

40 4-[4-metoxi-4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (0,136 g, 0,39 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente y se agregó solución 1 M de LiOH. (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El pH se ajustó cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, se eliminaron los solventes bajo vacío, para dar ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]-4-metoxipiperidina-4-carboxílico (0,131 g), Intermedio 8, como un aceite amarillo que se usó directamente sin purificación adicional.

LCMS (Método A): m/z 329 (M + H)⁺ (ES⁺), a 0,13 min, inactivo en UV

Intermedio 9

Preparación de ácido 4-ciano-1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]piperidin-4-carboxílico



Intermedio 9

5 Se disolvió 4-cianopiperidina (0,40 g, 3,62 mmol) en MeOH (15 ml), se añadieron éster etílico del ácido 4-oxoazepano-1-carboxílico (0,672 g, 3,62 mmol) y cloruro de zinc (1,98 g, 14,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 2h a 50°C. La solución se enfrió entonces sobre hielo y se trató en porciones con cianoborohidruro sódico (0,456 g, 7,24 mmol) y se recalentó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para dar un sólido blanco. Se disolvió en solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente 0% a 4% MeOH en DCM]) para dar 4-(4-cianopiperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de metilo como un aceite (0,090 g, 8,9%).

LCMS (Método A): m/z 280 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,67 min, inactivo en UV

15 Se añadió bis(trimetilsilil) amida de litio 1.0 M (4,48 ml, 7,17 mmol) a THF anhidro (20 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C. La solución se trató gota a gota con 4-(4-cianopiperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo (0,400 g, 1,43 mmol) como una solución en THF anhidro (2 ml). La solución se agitó a -78°C bajo nitrógeno durante 1 h, se añadió gota a gota clorocarbonato de etilo (0,17 g, 1,57 mmol). La solución se agitó a -78°C durante 2h adicionales y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de agua y los solventes se eliminaron bajo vacío. El residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y se secó por paso a través de un cartucho Biotage Phase Separator. Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 50 ml por minuto, gradiente de 2% a 4% de MeOH en DCM]) para dar 4-[4-ciano-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (0,067 g, 12,7%) como un aceite de color ámbar.

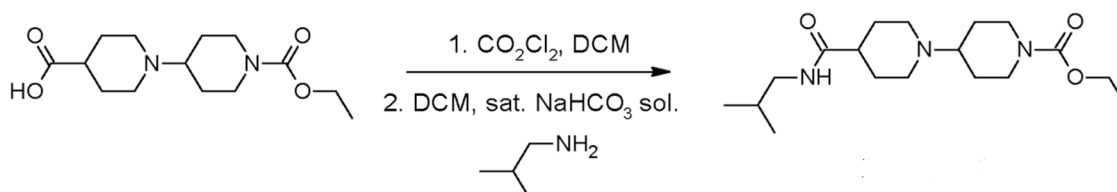
LCMS (Método A): m/z 352 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,70 min, inactivo en UV

25 Se disolvió 4-[4-ciano-4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo (0,067 g, 0,182 mmol) en metanol (4 mL) a temperatura ambiente y se agregó solución 1 M de LiOH (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5h. El pH se ajustó cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, se eliminaron los solventes bajo vacío, para dar ácido 4-ciano-1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]piperidin-4-carboxílico (0,62 g), intermedio 9, como un aceite amarillo que se usó directamente sin purificación adicional.

30 LCMS (Método A): m/z 324 (M + H)⁺ (ES⁺), a 0,10 min, inactivo en UV

Ruta a

Procedimiento típico para la preparación de amidas por reacción de Schotten-Baumann, como se ejemplifica por la preparación del ejemplo 1, 4-(2-metilpropil)-carbamoil)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de etilo



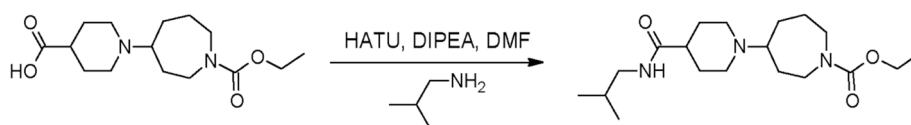
Ejemplo 1

Se disolvió ácido 1'-(etoxicarbonil)-1,4'-bipiperidina-4-carboxílico (0,60 g, 2,11 mmol) en DCM (30 ml), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de oxalilo (0,27 ml, 3,17 mmol) y DMF (0,1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2h y luego se concentró bajo vacío. Se disolvió una parte del residuo (0,53 mmol) en DCM (5 ml) y se añadió isobutilamina (0,06 g, 0,08 ml, 0,79 mmoles) y solución saturada de NaHCO₃ (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó bajo vacío. El residuo se purificó por trituración en éter dietílico para dar 4-(2-metilpropil)carbamoil)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de etilo (0,01 g, 9%) en forma de un sólido blanco.

10 Datos de la Tabla 2

Ruta b

Procedimiento típico para la preparación de amidas mediante acoplamiento HATU, como se ejemplifica por la preparación del ejemplo 6, 4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo



Ejemplo 6

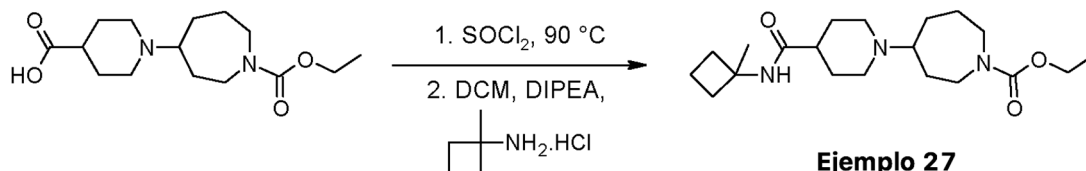
15 Se disolvió ácido 1-(1-(etoxicarbonil)azepan-4-il)piperidina-4-carboxílico (0,26 g asumido 0,89 mmol) en DMF (4 ml) e isobutilamina (0,81 g, 1,1 ml, 11,0 mmol), se añadieron HATU (0,51 g, 1,34 mmol) y DIPEA (0,46 g, 0,62 ml, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y los solventes se eliminaron bajo vacío. El residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y se secó (MgSO₄). Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 25 ml por minuto, gradiente 0% a 3% de MeOH en DCM]) para dar 4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo (17 mg, 2%) en forma de una goma amarilla pálida.

20 Datos de la Tabla 2

Los Ejemplos 7-16, 19 y 20 se purificaron mediante HPLC preparativa.

25 Ruta c

Procedimiento típico para la preparación de amidas mediante el acoplamiento de cloruro de ácido, como se ejemplifica por la preparación del ejemplo 27, 4-(4-((1-metilciclobutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo



Ejemplo 27

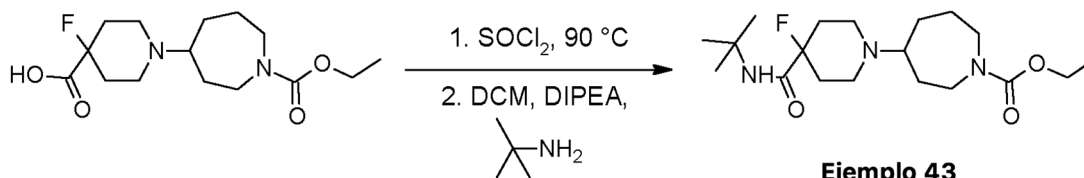
30 Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) a ácido 1-(1-(etoxicarbonil)azepan-4-il)piperidina-4-carboxílico (0,2 g, suponiendo 0,34 mmol) y la reacción se agitó a 90°C para 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 ml) y se añadió (1-metilciclobutil)amina.HCl (60,1 mg, 0,50 mmol) y DIPEA (0,23 ml, 1,34 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa, el producto resultante se cargó en una columna SCX (1 g) en AcOH al 5% en MeOH. La columna se lavó con MeOH y después el producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en MeOH para dar el compuesto del título (26 mg, 21%) como un sólido blanco.

35 Un procedimiento de elaboración alternativo sería: la mezcla de reacción se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 12 ml por minuto, gradiente 0% a 6% MeOH en DCM]) para dar el compuesto del título.

Datos de la Tabla 2

Ruta d

Procedimiento típico para la preparación de amidas mediante el acoplamiento de cloruro de ácido, como se ejemplifica por la preparación del ejemplo 43, 4-(4-fluoro-4-((tert-butil)carbamoil)piperidil-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo



5

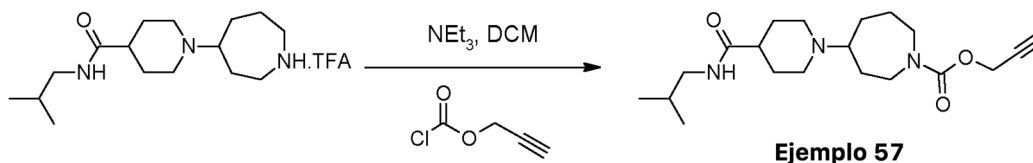
Se añadió cloruro de tionilo (4 ml) a una solución de 1,24 g (suponer 3,92 mmol) de ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]-4-fluoropiperidina-4-carboxílico y la reacción se agitó a 90°C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo vacío. Se añadió DCM (4 ml) a una porción del residuo (0,65 mmol) seguido de tert-butilamina (0,14 ml, 1,31 mmol) y DIPEA (0,57 ml, 3,27 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. Los solventes se separaron bajo vacío y el residuo se repartió entre DCM (50 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (25 ml), se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaCl (25 ml) y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 μm, 60 Å, 25 ml por minuto, gradiente 0% a 7% MeOH en DCM]) para dar 4-(4-fluoro-4-((tert-butil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de metilo (0,11 g, 46,8%) en forma de un aceite amarillo.

10

15 Datos de la Tabla 2

Ruta e

Procedimiento típico para la preparación de carbamatos mediante acoplamiento de cloroformiato, como se ejemplifica por la preparación del ejemplo 57, prop-2-in-1-il-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato



20 Se disolvió sal de TFA de 1-(azepan-4-il)-N-(2-metilpropil)piperidina-4-carboxamida (0,15 g, 0,38 mmol) en DCM (8 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron NEt₃ (0,16 ml, 1,14 mmol) y cloroformiato de propargilo (0,06 ml, 0,57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo vacío, y el residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃, se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 ml por minuto, gradiente 0% a 10% MeOH en DCM]) para dar prop-2-1-il-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de metilo (0,04 g, 31%) en forma de una goma amarilla.

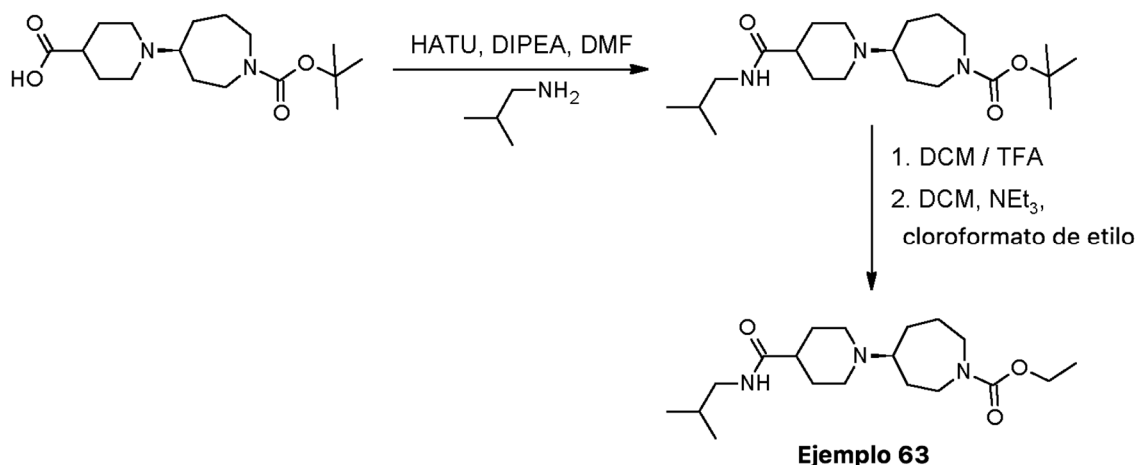
25

Datos de la Tabla 2

Ruta f

Procedimiento típico para la preparación de derivados quirales, como se ejemplifica por la preparación del ejemplo 63, (4S)-4-[4-(2-metilpropil)metilcarbamoil]-piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo

30



(4S)-4-[4-(metoxicarbonil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de tert-butilo (0,3 g, 0,92 mmol) fue disuelto en DMF (4 ml) y se agregaron isobutilamina (0,14 g, 0,18 ml, 1,84 mmol), HATU (0,53 g, 1,38 mmol) y DIPEA (0,36 g, 0,48 ml, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y los solventes se eliminaron bajo vacío. El residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃, la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaCl y se secó (MgSO₄). Los solventes se eliminaron bajo vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 ml por minuto, gradiente de 0% a 10% de MeOH en DCM]) para dar (4S)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de tert-butilo (0,12 g, 35%) en forma de una goma amarilla pálida.

LCMS (Método A): m/z 382 (M + H)⁺ (ES⁺), a 1,72 min, inactivo con UV

1-[(4S)-azepan-4-il]-N-(2-metilpropil)piperidina-4-carboxamida

Se disolvió el residuo en DCM (4 ml) y se añadió TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h bajo nitrógeno, luego los solventes se eliminaron bajo vacío. El residuo se disolvió en DCM (8 ml) a temperatura ambiente. Se añadieron NEt₃ (0,13 ml, 0,96 mmol) y cloroformato de etilo (0,05 ml, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo vacío, y el residuo se repartió entre DCM y solución saturada de NaHCO₃, se lavó la capa orgánica con solución saturada de NaCl y se secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 μm, 60 Å, 12 ml por minuto, gradiente 0% a 10% MeOH en DCM]) para dar (4S)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de metilo (0,24 g, 21%) en forma de una goma amarilla.

20

Datos en la Tabla 2

Tabla 2						
Ej. No	Nombre	Intermedio	Método sintético	RMN ¹ H	Método LCMS	Datos LCMS
1	etil 4-(2-metilpropil)carbamoil)- 1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	1	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,80 (d, J = 6,5, 6H), 1,16 (t, J = 7,0,3H), 1,25 - 1,29 (m, 2H), 1,50 - 1,76 (m, 7H), 1,94- 2,20 (m 3H), 2,64 - 2,67 (m, 1 H), 2,83 (t, J = 6,3, 3H), 3,14 - 3,18 (m, 1 H), 3,28 - 3,30 (m, 2H), 3,93 - 3,99 (m, 2H), 4,00 (q, J =7,0, 2H), 7,68 (br, s, 1H)	B	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) , a 1,21 min, Inactivo en UV
2	etil 4-((3,3-difluoropirrolidin -1- il)carbamoil)- 1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato,	1	a	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1,26 (t, J = 7,1, 3H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,63 - 1,89 (m, 5H), 2,15 - 2,51 (m, 9H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 2H), 3,68 - 3,83 (m, 5H), 4,12 (q, J = 7,2, 2H)	B	m/z 374 (M+H) ⁺ (ES ⁺) , a 3,91 min, Inactivo en UV
3	etil 4-(2,3-dimetilbutan-2-il)carbamoil)- 1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	1	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,75 (d, J = 6,8, 6H), 1,09 (s, 6H), 1,13 (d, J = 7,2, 3H), 1,21 - 2,32 (m, 12H), 2,69 - 3,10 (m, 5H), 3,94 - 4,01 (m, 4H), 7,09 (br, s, 1 H)	B	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺) , a 3,78 min, Inactivo en UV
4	etil 4-(1,1-dimetilpropil)carbamoil)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	1	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,69 (t, J = 7,1, 3H), 1,12- 1,15 (m, 9H), 1,26 - 2,36 (m, 13H), 2,60 - 2,93 (m, 5H), 3,94 - 4,01 (4H), 7,07 (br, s, 1 H)	B	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) , a 3,46 min, Inactivo en UV
5	etil 4-(1-metilciclobutil)carbamoil)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato	1	a	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (t, J = 7,1, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,20 - 2,30 (m, 17H), 2,69 - 2,85 (m, 5H), 3,94 - 4,01 (m 4H), 7,66 (br, s, 1 H)	B	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺) , a 3,14 min, Inactivo en UV
6	etil 4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)pi peridin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,92 (d, J = 6,5, 6H), 1,20 (m, 3H), 1,25 - 2,05 (m, 14H), 2,55 - 2,88 (m, 3H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 4,02 - 4,07 (m, 2H), 7,96 (br, s, 1 H)	B	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) , a 2,90 min, Inactivo en UV
7	etil 4-(4-((1,1-dimetiletil)carbamoil)pi peridin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (td, J = 7,1, 2,1, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,30 - 1,56 (m, 7H), 1,68 - 1,83 (m, 3H), 1,93 - 2,16 (m, 3H), 2,34 - 2,40 (m, 1 H), 2,68 - 2,75 (m, 2H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,38 - 3,47 (m, 2H), 4,02 (qd, J = 7,0, 3,2, 2H), 7,26 (br, s, 1 H)	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) , a 2,88 min, Inactivo en UV

8	etil 4-(4-((2-metilbutil)carbamoil)pipe ridin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,79 (d, J = 6,6, 3H), 0,83 (t, J = 7,4, 3H), 0,95 - 1,08 (m, 1 H), 1,17 (td, J = 7,0, 2,0, 3H), 1,27 - 1,62 (m, 8H), 1,68 - 1,85 (m, 3H), 2,07 - 2,17 (m, 3H), 2,32 - 2,42 (m, 1 H), 2,68 - 2,76 (m, 2H), 2,77 - 2,87 (m, 1 H), 2,88 - 2,99 (m, 2H), 3,15 - 3,28 (m, 2H), 3,44 - 3,51 (m, 2H), 4,02 (qd, J = 7,1, 3,0, 2H), 7,67 (t, J = 6,1, 1H)	C	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,07 min, Inactivo en UV
9	etil 4-(4-((2,2-dimetilpropil)carbamoil) piperidin- 1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,81 (s, 9H), 1,17 (td, J = 7,0, 2,3, 3H), 1,30 - 1,65 (m, 6H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 2,05 - 2,21 (m, 3H), 2,32 - 2,46 (m, 1 H), 2,65 - 2,79 (m, 2H), 2,82 - 3,03 (m, 3H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,44 - 3,49 (m, 2H), 4,07 (qd, J = 7,0, 3,0, 2H), 7,63 (t, J = 6,2, 1 H)	C	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,82 min, Inactivo en UV
10	etil 4-(4-((1,1-dimetilpropil)carbamoil) piperidin- 1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,72 (t, J = 7,4, 3H), 1,10 - 1,22 (m, 9H), 1,30 - 1,65 (m, 9H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 2,00 - 2,19 (m, 3H), 2,32 - 2,46 (m, 1 H), 2,65 - 2,76 (m, 2H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,39 - 3,48 (m, 2H), 4,02 (qd, J = 6,9, 3,1, 2H), 7,11 (br, s, 1 H)	C	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,87 min, Inactivo en UV
11	etil 4-(4-((ciclobutilmetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,18 (t, J = 6,8, 3H), 1,30 - 1,68 (m, 8H), 1,70 - 1,86 (m, 5H), 1,89 - 2,18 (m, 5H), 2,32 - 2,46 (m, 3H), 2,67 - 2,76 (m, 2H), 3,02 - 3,09 (m, 2H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 4,03 (q, J = 6,9, 2H), 7,62 (br, s, 1 H)	C	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,77 min, Inactivo en UV
12	etil 4-(4-((dietil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,98 (t, J = 7,0, 3H), 1,10 (t, J = 7,0, 3H), 1,17 (td, J = 7,0, 2,0, 3H), 1,30 - 1,65 (m, 7H), 1,70 - 1,85 (m, 3H), 2,17 - 2,22 (m, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 2H), 2,67 - 2,78 (m, 2H), 3,16 - 3,29 (m, 6H), 3,41 - 3,45 (m, 2H), 4,02 (dq, J = 7,0, 2,2, 2H)	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,888 min, Inactivo en UV

13	etil 4-(4- ((etil(propan-2- il)carbamoil)piperid in-1-il)azepano-1- carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,00 (t, J = 6,9, 3H), 1,05 (d, J = 6,8, 3H), 1,10 - 1,20 (m, 6H), 1,27 - 1,48 (m, 2H), 1,48 - 1,65 (m, 5H), 1,70 - 1,86 (m, 3H), 2,14 - 2,28 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 2,65 - 2,77 (m, 2H), 3,09 - 3,28 (m, 4H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 4,03 (qd, J = 7,0, 2,0, 2H), 4,10 (quint., J = 6,8, 0,5H), 4,50 (quint., J = 6,8, 0,5H)	C	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,56 min, Inactivo en UV
14	etil 4-(4-((3-metoxi- 2- metilpropil)carbamo oil)pi peridin-1- il)azepano-1- carboxilato	2	b	(400MHz, CDCl ₃) δ: 0,90 (d, J = 7,0, 3H), 1,26 (td, J = 7,1, 2,3, 3H), 1,39 - 1,72 (m, 5H), 1,75 - 2,00 (m, 6H), 2,01 - 2,09 (m, 1 H), 2,15 - 2,34 (m, 2H), 2,44 - 2,52 (m, 1 H), 2,74 - 2,89 (m, 2H), 3,06 (ddd, J = 13,2, 8,4, 4,3, 1 H), 3,19 - 3,32 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,38 - 3,55 (m, 3H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 4,13 (qd, J = 7,0, 1,6, 2H), 6,32 (br, s, 1H)	C	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,73 min, Inactivo en UV
15	etil 4-(4- ((ciclopropilmetil)car ba	2	b	(400MHz, CDCl ₃) δ: 0,17 - 0,23 (m, 2H), 0,47 - 0,52 (m, 2H), 0,88 - 0,97 (m, 1H), 1,26 (td, J = 7,1, 2,1, 3H), 1,35 -	C	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,71 min,
	moil)piperidin -1- il)azepano-1- carboxilato			1,78 (m, 5H), 1,80 - 2,15 (m, 6H), 2,18 - 2,35 (m, 2H), 2,44 - 2,53 (m, 1 H), 2,75 - 2,90 (m, 2H), 3,08 - 3,13 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m, 2H), 3,48 - 3,63 (m, 2H), 4,10 - 4,16 (m, 2H), 5,64 (br, s, 1 H)		Inactivo en UV
16	etil 4-(4- ((ciclopentilmetil)c arbamo oil)piperidin-1- il)azepano-1- carboxilato	2	b	(400MHz, CDCl ₃) δ: 1,13 - 1,21 (m, 2H), 1,26 (td, J = 7,1, 2,0, 3H), 1,36 - 2,50 (m, 21H), 2,75 - 2,92 (m, 2H), 3,15-3,35 (m, 4H), 3,45 - 3,65 (m, 2H), 4,10 - 4,18 (m, 2H), 5,55 (br, s, 1 H)	C	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2,03 min, Inactivo en UV
17	etil 4-(4- ((1- metilciclohexil)carba mo il)piperidin -1- il)azepano -1- carboxilat o	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,11 - 1,20 (m, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,21 - 1,24 (m, 9H), 1,33 - 1,84 (m, 14H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 3,05 - 3,28 (m, 3H), 3,40 - 3,67 (m, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 2H), 7,10 (br, s, 1 H)	B	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,94 min, Inactivo en UV

18	etil 4-(4-([1-metilciclopentil]metil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,89 (s, 3H), 1,14 - 1,30 (m, 6H), 1,38 - 1,87 (m, 2H), 2,96 (d, J = 6,3, 2H), 3,17 - 3,28 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 4,04 (q, J = 6,8, 2H), 7,70 (br, s, 1 H)	B	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,87 min, Inactivo en UV
19	etil 4-(4-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (td, J = 7,1, 2,3, 3H), 1,30 - 1,82 (m, 10H), 2,07 - 2,19 (m, 2H), 2,32 - 2,43 (m, 2H), 2,66 - 2,77 (m, 2H), 3,19 - 3,27 (m, 2H), 3,43 - 3,46 (m, 2H), 3,82 - 3,91 (m, 2H), 4,03 (qd, J = 6,9, 2,6, 2H), 8,42 (t, J = 6,2, 1 H)	C	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2,72 min, Inactivo en UV
20	etil 4-(4-((3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (td, J = 7,0, 2,0, 3H), 1,30 - 1,85 (m, 10H), 2,03 - 2,19 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,66 - 2,77 (m, 2H), 3,10 - 3,27 (m, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,47(s, 3H), 3,84 - 3,92 (m, 2H), 4,03 (qd, J = 7,0, 2,5, 2H), 8,05	C	m/z 424 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,89 min, Inactivo con UV
21	etil 4-(4-((tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(t, J = 5,7, 1 H)	B	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2,49 min, Inactivo en UV
22	etil 4-(4-((metoxi(metil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 - 1,23 (m, 3H), 1,40 - 2,30 (m, 13H), 2,38 - 2,45 (m, 1 H), 2,65 - 2,82 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,04 (q, J = 6,7, 2H)	B	m/z 342 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2,84 min, Inactivo en UV
23	etil 4-(4-((propan-2-iloxi)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,11 (d, J = 6,3, 6H), 1,18 (td, J = 7,0, 3,1, 3H), 1,22 - 2,30 (m, 13H), 2,55 - 3,00 (m, 3H), 3,15 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 4,04 (m, 2H), 10,80 (br, s, 1 H)	B	m/z 356 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2,58 min, Inactivo en UV
24	etil 4-(4-((2-metilalil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,28 (td, J = 7,1, 3,2, 3H), 1,42 - 1,88 (m, 11 H), 1,88 - 2,09 (m, 3H), 2,20 - 2,31 (m, 1 H), 2,32 - 2,48 (m, 2H), 2,57 (t, J = 9,8, 1 H), 2,85 - 2,98 (m, 2H), 3,27 - 3,41 (m, 2H), 3,51 - 3,64 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,14 (qd, J = 7,1, 3,2, 2H), 4,83 (d, J = 1,3, 2H)	C	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,81 min, Inactivo en UV

25	etil 4-(4-(butilcarbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 0,95 (t, J = 7,3, 3H), 1,28 (td, J = 7,1,3,2, 3H), 1,32 - 1,42 (m, 2H), 1,42 - 1,84 (m, 8H), 1,86 - 2,07 (m, 3H), 2,18 (tt, J = 10,2, 4,9, 1 H), 2,30 - 2,44 (m, 2H), 2,55 (t, J = 9,2, 1 H), 2,84 - 2,94 (m, 2H), 3,18 (t, J = 7,1,2H), 3,25 - 3,42 (m, 4H), 3,52 - 3,65 (m, 2H), 4,14 (qd, J = 7,1, 3,3, 2H),	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,86 min, Inactivo en UV
26	etil 4-(4-((ciclopropilmetil)(etil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 0,21 - 0,26 (m, 1 H), 0,26 - 0,32 (m, 1 H), 0,47 (ddd, J = 8,0, 5,9, 4,3, 1 H), 0,59 (ddd, J = 8,0, 5,9, 4,6, 1H), 0,87 - 1,04 (m, 1H), 1,10 (t, J = 7,1, 2H), 1,17 - 1,32 (m, 5H), 1,35 - 2,08 (m, 10H), 2,30 - 2,66 (m, 4H), 2,78 - 2,93 (m, 2H), 3,20 - 3,38 (m, 3H), 3,41 - 3,62 (m, 4H), 4,11 (qd, J = 7,1, 3,5, 2H)	C	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,00 min, Inactivo en UV
27	etil 4-(4-((1-metilciclobutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,24 (td, J = 7,1, 3,4, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,41 - 2,03 (m, 12H), 2,03 - 2,15 (m, 1 H), 2,17 - 2,28 (m, 2H), 2,28 - 2,42 (m, 1 H), 2,44 - 2,60 (m, 1 H), 2,77 - 2,94 (m, 2H), 3,20 - 3,36 (m, 5H), 3,48 - 3,58 (m, 3H), 4,10 (qd, J = 7,1, 3,4, 2H)	C	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,96 min, Inactivo en UV
28	etil 4-(4-((1-ciclopropilpropan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: - 0,05 - 0,13 (m, 2H), 0,33 - 0,47 (m, 2H), 1,12 (d, J = 6,7, 3H), 1,24 (td, J = 7,1, 3,4, 3H), 1,27 - 1,37 (m, 2H), 1,37 - 1,79 (m, 8H), 1,81 - 2,05 (m, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 2,25 - 2,42 (m, 2H), 2,45 - 2,57 (m, 1 H), 2,78 - 2,92 (m, 2H), 3,22 - 3,37 (m, 3H), 3,47 - 3,59 (m, 2H), 3,85 - 4,00 (m, 1 H), 4,10 (qd, J = 7,1, 3,4, 2H),	C	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,98 min, Inactivo en UV
29	etil 4-(4-(ciclopent-3-en-1-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,24 (td, J = 7,1, 3,3, 3H), 1,34 - 1,79 (m, 7H), 1,80 - 2,05 (m, 3H), 2,06 - 2,23 (m, 3H), 2,24 - 2,41 (m, 2H), 2,45 - 2,56 (m, 1 H), 2,67 (ddd, J = 16,7, 8,0, 2,1, 2H), 2,77 - 2,91 (m, 2H), 3,22 - 3,36 (m, 3H), 3,48 -	C	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,84 min, Inactivo en UV

				3,60 (m, 2H), 4,10 (qd, J = 7,1, 3,4, 2H), 4,31 - 4,43 (m, 1 H), 5,62 - 5,74 (m, 2H)		
30	etil 4-(4-(ciclopentilcarbamoil)pipe ridin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,24 (td, J = 7,1, 3,4, 3H), 1,32 - 1,80(m, 13H), 1,82 - 2,05 (m, 5H), 2,06 - 2,21 (m, 1 H), 2,26 - 2,44 (m, 2H), 2,48 - 2,62 (m, 1 H), 2,79 - 2,98 (m, 2H), 3,20 - 3,41 (m, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 2H), 3,96 - 4,18 (m, 3H),	C	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,96 min, Inactivo en UV
31	etil 4-(4-((2,3-dimetilbutan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 0,85 (d, J = 6,9, 6H), 1,21 (s, 6H), 1,24 (td, J = 7,1, 3,5, 3H), 1,32 - 1,78 (m, 7H), 1,83 - 2,05 (m, 3H), 2,09 - 2,22 (m, 1 H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 2,46 - 2,60 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 2H), 3,22 - 3,40 (m, 4H), 3,48 - 3,59 (m, 2H), 4,10 (qd, J = 7,1, 3,3, 2H)	C	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,18 min, Inactivo en UV
32	4-(4-(alilcarbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,24 (td, J = 7,1, 3,4, 3H), 1,36 - 2,07 (m, 10H), 2,16 - 2,29 (m, 1 H), 2,33 - 2,52 (m, 2H), 2,53 - 2,66 (m, 1 H), 2,84 - 3,03 (m, 2H), 3,20 - 3,37 (m, 3H), 3,48 - 3,61 (m, 2H), 3,76 (dt, J = 5,4, 1,6, 2H), 4,10 (qd, J = 7,1, 3,3, 2H), 5,08 (ddt, J = 23,4, 1,6, 1,6, 1 H), 5,12 (ddt, J = 17,2, 1,6, 1,6, 1 H), 5,88 - 5,73 (m, 1 H)	C	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,74 min, Inactivo en UV
33	etil 4-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,13 (d, J = 7,0, 1,5H), 1,19 - 1,32 (m, 4,5H), 1,33 - 2,05 (m, 14H), 2,29 - 2,92 (m, 7H), 3,14 - 3,37 (m, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 2H), 3,72 - 3,85 (m, 1H), 4,10 (qd, J = 7,1, 3,4, 2H), 4,23 - 4,42 (m, 1 H), 4,73 - 4,81 (m, 1 H)	C	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,10 min, Inactivo en UV
34	etil 4-(4-(diisopropilcarbamoil)pipe ridin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, DMSO-d ₆ a 100°C) δ: 1,13 - 1,31 (m, 17H), 1,39 - 1,71 (m, 5H), 1,74 - 1,89 (m, 3H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,35 - 2,62 (m, 2H), 2,73 - 2,84 (m, 2H), 3,182 - 3,32 (m, 2H), 3,41 - 3,54 (m, 2H), 3,729 - 3,89 (m, 2H), 4,06 (q, J = 7,0, 2H)	C	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,28 min, Inactivo en UV

35	etil 4-(4-((2-metilbut-3-in-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,28 (td, J = 7,1, 3,3, 3H), 1,32 - 1,55 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,60 - 1,83 (m, 5H), 1,87 - 2,09 (m, 3H), 2,13 - 2,25 (m, 1 H), 2,33 - 2,50 (m, 2H), 2,52 - 2,65 (s, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 2H), 3,26 - 3,44 (m, 3H), 3,52 - 3,62 (m, 2H), 4,14 (qd, J = 7,1, 3,1, 2H)	C	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,19 min, Inactivo en UV
36	etil 4-(4-(metil(prop-2-in-1-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 1,26 (td, J = 7,1, 3,3, 3H), 1,41 - 1,83 (m, 6H), 1,86 - 2,07 (m, 3H), 2,36 - 2,82 (m, 5H), 2,83 - 2,94 (m, 2H), 2,96 (s, 1 H), 3,15 - 3,18 (m, 2H), 3,24 - 3,28 (m, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 2H), 3,50 - 3,62 (m, 2H), 4,12 (qd, J = 7,1, 3,1, 2H), 4,18 (d, J = 2,4, 1H), 4,24 (d, J = 2,4, 1H)	C	m/z 350 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,05 min, Inactivo en UV
37	etil 4-(4-(((1-etilciclobutil)m etil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 0,86 (t, J = 7,4, 3H), 1,28 (td, J = 7,1, 3,3, 3H), 1,42 - 1,53 (m, 2H), 1,53 - 2,08 (m, 16H), 2,20 - 2,31 (m, 1 H), 2,32 - 2,47 (m, 2H), 2,49 - 2,62 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,26 - 3,44 (m, 3H), 3,52 - 3,63 (m, 2H), 4,14 (qd, J = 7,1, 3,3, 2H)	C	m/z 394 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,25 min, Inactivo en UV
38	etil 4-(4-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,09 - 1,18 (m, 3H), 1,19 - 1,24 (m, 2H), 1,43 (s, 6H), 1,60 - 2,30 (m, 10H), 2,39 - 2,46 (m, 2H), 2,75 - 3,00 (m, 2H), 3,13 - 3,29 (m, 2H), 3,34 - 3,61 (m, 2H), 3,97 - 4,02 (m, 2H), 7,90 (br, s, 1 H)	B	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,52 min, Inactivo en UV
39	etil 4-(4-((2-ciclopropilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, CD ₃ OD) δ: 0,09 - 0,02 (m, 1 H), 0,26 - 0,11 (m, 2H), 0,61 - 0,33 (m, 3H), 0,99 - 0,80 (m, 3H), 1,16 - 0,99 (m,2H), 1,34 - 1,20 (m, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 2H), 2,16 - 1,81 (m, 6H), 2,28 - 2,18 (m, 1 H), 2,55 - 2,42 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 3,21 - 3,04 (m, 3H), 3,50 - 3,24 (m, 4H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 14,5, 4,9 Hz, 1 H), 4,22 - 4,04 (m, 2H)	C	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,06 min, Inactivo en UV

40	etil 4-(4-fluoro-4-((2-metilpropil)carbamoil)pi peridin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,81 (d, J = 6,8, 6H), 1,14 - 1,20 (m,3H), 1,32 - 2,10 (m, 10H), 2,30 - 2,45 (m, 2H), 2,55 - 2,67 (m, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 4H), 3,15 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 4,01 - 4,05 (m, 2H), 8,08 (br, s, 1 H)	B	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,62 min, Inactivo en UV
41	etil 4-(4-fluoro-4-((1,1-dimetilpropil)carbamoil) piperidin- 1-il)azepano-1-carboxilato	3	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,71 (t, J = 7,4, 3H), 1,11 - 1,18 (m, 3H), 1,19 (s, 6H), 1,35 - 2,49 (m, 15H), 3,07 - 3,25 (m, 4H), 3,35 - 3,60 (m, 2H), 4,00 (q, J = 6,8, 2H), 7,17 (br, s, 1H)	B	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,31 min, Inactivo en UV
42	etil 4-(4-fluoro-4-((ciclobutilmetil) carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,12 - 1,30 (m, 5H), 1,33 - 2,45 (m, 18H), 3,06 - 3,14 (m, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,35 - 3,50(m, 2H), 3,53 - 3,62 (m, 2H), 4,00 (q, J = 6,7, 2H), 8,16 (br, s, 1H)	B	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,96 min, Inactivo en UV
43	etil 4-(4-fluoro-4-((<i>tert</i> -butil)carbamoil) piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,10 - 1,17 (m, 3H), 1,24 (s, 9H), 1,30 - 2,05 (m, 11 H), 2,24 - 2,43 (m, 2H), 2,53 - 2,69 (m,2H), 3,10 - 3,29 (m, 2H), 3,32 - 3,45 (m, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 2H), 7,06 (br, s, 1 H)	B	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,90 min, Inactivo en UV
44	etil 4-(4-fluoro-4-((2,3- dimetilbutan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano- 1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,76 (d, J = 6,9, 6H), 1,11 - 1,19 (m,9H), 1,26 - 2,01 (m, 11 H), 2,25 - 2,43 (m, 3H), 2,52 - 2,64(m, 2H), 3,10 - 3,24 (m, 2H), 3,34 - 3,45 (m, 2H), 3,95 - 4,02 (m, 2H), 6,82 (br, s, 1H)	B	m/z 400 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,47 min, Inactivo en UV
45	etil 4-(4-fluoro-4-((1-ciclopropilpropan-2-il) carbamoil)piperidin-1-il)azepano- 1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: - 0,09 - -0,03 (m, 1H), 0,03 - 0,08 (m, 1H), 0,26 - 0,32 (m, 1H), 0,33 - 0,48 (m, 1H), 0,79 - 0,94 (m, 4H), 1,13 (t, J = 6,9, 3H), 1,26 - 2,05 (m, 11 H), 2,25 - 2,43 (m, 3H), 2,52 - 2,65 (m, 2H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 3,05 - 3,21 (m, 3H), 3,34 - 3,45 (m, 2H), 3,99 (qd, J = 6,9, 2,0, 2H), 7,95 (br, s, 1 H)	B	m/z 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,04 min, Inactivo en UV
46	etil 4-(4-fluoro-4-((2,2-dimetilpropil)carbamoil) piperidin- 1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,78 (s, 9H), 1,13 (t, J = 6,9, 3H), 1,30 - 2,05 (m, 10H), 2,26 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,69 (m, 2H), 2,88 (d, J = 6,5, 2H), 3,11 - 3,24 (m, 2H), 3,33 - 3,46 (m, 2H), 3,99 (q, J = 6,9, 2H), 7,83 (br, s, 1 H)	B	m/z 386 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,01 min, Inactivo en UV

47	etil 4-(4-fluoro-4-((1-metilciclopil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,45 - 0,49 (m, 2H), 0,56 - 0,61 (m, 2H), 1,13 (t, J = 6,9, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,26 - 2,00 (m, 10H), 2,24 - 2,44 (m, 3H), 2,52 - 2,65 (m, 2H), 3,10 - 3,22 (m, 2H), 3,33 - 3,46 (m, 2H), 3,99 (q, J = 6,9, 2H), 8,16 (br, s, 1 H)	B	m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,25 min, Inactivo en UV
48	etil 4-(4-fluoro-4-((1-metilciclopentil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (t, J = 6,9, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,30 - 2,05 (m, 18H), 2,25 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,33 - 3,45 (m, 2H), 3,95 - 4,02 (m, 2H), 7,23 (br, s, 1 H)	B	m/z 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,24 min, Inactivo en UV
49	etil 4-(4-fluoro-4-(((1-etilciclobutil)metil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,75 (t, J = 7,3, 3H), 1,13 (t, J = 6,9, 3H), 1,25 - 2,05 (m, 18H), 2,26 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 3,08 (d, J = 6,0, 2H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 3,34 - 3,46 (m, 2H), 3,96 - 4,02 (m, 2H), 7,85 (d, J = 2,7, 1H)	B	m/z 412 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,53 min, Inactivo en UV
50	etil 4-(4-fluoro-4-((1-metilciclobutil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (t, J = 6,9, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,34 - 2,00 (m, 14H), 2,12 - 2,24 (m, 2H), 2,25 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,62 (m, 2H), 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,32 - 3,45 (m, 2H), 3,99 (q, J = 6,7, 2H), 7,84 (br, s, 1 H)	B	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,37 min, Inactivo en UV
51	etil 4-(4-fluoro-4-((ciclopentil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,10 - 1,16 (m, 3H), 1,27 - 2,05 (m, 19H), 2,20 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 3,10 - 3,25 (m, 2H), 3,33 - 3,45 (m, 2H), 3,93 - 4,02 (m, 2H), 7,86 (d, J = 2,3, 1H)	B	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,81 min, Inactivo en UV
52	etil 4-(4-fluoro-4-((ciclopropilmetil)carbamoyl)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,09 - 0,12 (m, 2H), 0,30 - 0,36 (m, 2H), 0,85 - 0,94 (m, 1 H), 1,13 (t, J = 7,1, 3H), 1,25 - 2,02 (m, 10H), 2,25 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 2,92 (t, J = 6,2, 2H), 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,33 - 3,46 (m, 2H), 3,99 (q, J = 6,9, 2H), 8,10 (br, s, 1 H)	B	m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,48 min, Inactivo en UV

53	etil 4-(4-fluoro-4-((ciclopentil metil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (t, J = 6,9, 3H), 1,26 - 2,05 (m, 19H), 2,25 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 2,96 (t, J = 6,4, 2H), 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,35 - 3,48 (m, 2H), 3,95 - 4,02 (m, 2H), 8,05 (br, s, 1 H)	B	m/z 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,19 min, Inactivo en UV
54	etil 4-(4-fluoro-4-((2-ciclopropilpropan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,22 - 0,30 (m, 4H), 1,08 - 1,17 (m, 9H), 1,25 - 2,05 (m, 11 H), 2,25 - 2,43 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 3,10 - 3,23 (m, 2H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,99 (q, J = 6,8, 2H), 6,83 (d, J = 2,3, 1 H)	B	m/z 398 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,36 min, Inactivo en UV
55	etil 4-(4-fluoro-4-((ciclobutil)carbamoil)piridina-1-il)azepano-1-carboxilato	3	d	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (td, J = 7,1, 1,7, 3H), 1,25 - 2,10 (m, 13H), 2,30 - 2,44 (m, 3H), 2,53 - 2,65 (m, 2H), 3,10 - 3,24 (m, 2H), 3,32 - 3,45 (m, 4H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 3,99 (qd, J = 6,9, 1,9, 2H), 8,23 (br, s, 1 H)	B	m/z 370 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,36 min, Inactivo en UV
56	etil 4-(4-metil-4-((2-metilpropil)carbamoil)piridina-1-il)azepano-1-carboxilato	4	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,80 - 0,90 (m, 6H), 1,14 - 1,28 (m, 8H), 1,46 - 1,61 (m, 3H), 1,65 - 2,10 (m, 7H), 2,25 - 2,35 (m, 2H), 2,86 - 2,94 (m, 3H), 3,06 - 3,11 (m, 1 H), 3,15 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,58 (m, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 2H), 7,89 (t, J = 5,6, 1 H)	B	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,23 min, Inactivo en UV
57	prop-2-in-1-il-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piridina-1-il)azepano-1-carboxilato	5	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,81 (d, J = 6,8, 6H), 1,35 - 1,92 (m, 14H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 2,85 (t, J = 6,2, 2H), 3,17 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 3H), 4,67 (t, J = 2,5, 2H), 7,70 (br, s, 1 H)	B	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,20 min, Inactivo en UV
58	but-2-in-1-il-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piridina-1-il)azepano-1-carboxilato	5	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,81 (d, J = 6,8, 6H), 1,33 - 1,89 (m, 13H), 1,97 - 2,20 (m, 4H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,65 - 2,78 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,3, 2H), 3,14 - 3,29 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 4,61 - 4,64 (m, 2H), 7,68 (br, s, 1 H)	B	m/z 378 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,39 min, Inactivo en UV

59	2-fluoroetil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)pi peridin-1-il)azepano-1-carboxilato	5	e	(400MHz, CDCl ₃) δ: 0,91 (d, J = 6,8, 6H), 1,40 - 2,70 (m, 15H), 2,80 - 2,98 (m, 2H), 3,08 (t, J = 6,4, 2H), 3,22 - 3,40 (m, 2H), 3,46 - 3,70 (m, 2H), 4,25 - 4,32 (m, 1 H), 4,34 - 4,39 (m, 1 H), 4,50 - 4,55 (m, 1 H), 4,62 - 4,67 (m, 1 H), 5,58 (br, s, 1 H)	B	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2,95 min, Inactivo en UV
60	2-metoxietil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)pi peridin-1-il)azepano-1-carboxilato	5	e	(400MHz, CDCl ₃) δ: 0,90 (d, J = 6,8, 6H), 1,25 - 2,68 (m, 16H), 2,85 - 2,98 (m, 1 H), 3,07 (t, J = 6,4, 2H), 3,22 - 3,35 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,47 - 3,68 (m, 4H), 4,20 - 4,27 (m, 2H), 5,60 (br, s, 1 H)	B	m/z 384 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 2,81 min, Inactivo en UV
61	2-propil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)pi peridin-1-il)azepano-1-carboxilato	5	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,81 (d, J = 6,5, 6H), 0,89 (td, J = 7,3, 2,9, 3H), 1,30 - 1,91 (m, 12H), 2,00 - 2,25 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 2,70 - 2,80 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,2, 2H), 3,15 - 3,55 (m, 5H), 3,94 (td, J = 6,5, 2,7, 2H), 7,70 (br, s, 1H)	B	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,49 min, Inactivo en UV
62	2,2,2-trifluoroetil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)pi peridin-1-il)azepano-1-carboxilato	5	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,82 (d, J = 6,8, 6H), 1,30 - 2,45 (m, 16H), 2,68 - 2,79 (m, 1 H), 2,85 (t, J = 5,8, 2H), 3,20 - 3,29 (m, 2H), 3,43 - 3,54 (m, 2H), 4,71 (qd, J = 9,0, 3,0, 2H), 7,70 (br, s, 1 H)	B	m/z 408 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,55 min, Inactivo en UV
63	etil (4S)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato	6-(S)	f	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,78 (d, J = 6,5, 6H), 1,14 (td, J = 7,0, 2,7, 3H), 1,25 - 2,00 (m, 14H), 2,05 - 2,25 (m, 3H), 2,81 (t, J = 6,2, 2H), 3,10 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 4,00 (q, J = 6,9, 2H), 7,71 (br, s, 1 H)	B	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,10 min, Inactivo en UV
64	etil (4R)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato	6-(R)	f	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,78 (d, J = 6,5, 6H), 1,12 - 1,18 (m, 3H), 1,32 - 2,00 (m, 14H), 2,05 - 2,30 (m, 3H), 2,83 (t, J 6,2, 2H), 3,02 - 3,29 (m, 2H), 3,40 - 3,50 (m, 2H), 4,00 (q, = 6,9, 2H), 7,87 (br, s, 1 H)	J B	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,30 min, Inactivo en UV

65	etil (4S)-4-{4-[(1-metilcicl obutil)carbamoil] piperidin-1-il} azepano-1-carboxilato	6-(S)	f	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (td, J = 7,1, 2,3, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,29 - 1,60 (m, 7H), 1,60 - 1,87 (m, 7H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H), 2,02 - 2,24 (m, 4H), 2,32 - 2,40 (m, 1 H), 2,65 - 2,73 (m, 2H), 3,06 - 3,22 (m, 2H), 3,35 - 3,48 (m, 2H), 3,98 (qd, J = 7,0, 2,7, 2H), 7,68 (br, s, 1 H)	B	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,28 min, Inactivo en UV
66	etil (4R)-4-{4-[(1-metilcicl obutil)carbamoil] piperidin-1-il} azepano-1-carboxilato	6-(R)	f	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 (td, J = 6,9, 1,8, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,30 - 1,59 (m, 7H), 1,61 - 1,85 (m, 7H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 1,98 - 2,21 (m, 4H), 2,30 - 2,40 (m, 1 H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 3,07 - 3,23 (m, 2H), 3,33 - 3,48 (m, 2H), 3,98 (qd, J=7,0, 2,7, 2H), 7,65 (br, s, 1 H)	B	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,2 min, Inactivo en UV
67	etil (4S)-4-[4-(<i>tert</i> -butilcarbamoil) piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato	6-(S)	f	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,11 - 1,19 (m, 3H), 1,21 (s, 9H), 1,27 - 1,51 (m, 4H), 1,54 (m, 3H), 1,65 - 1,80 (m, 3H), 1,95 - 2,12 (m, 3H), 2,33 - 2,40 (m, 1 H), 2,65 - 2,74 (m, 2H), 3,12 - 3,26 (m, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 4,02 (qd, J = 6,9, 2,5, 2H), 7,23 (br, s, 1 H)	B	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,17 min, Inactivo en UV
68	etil (4R)-4-[4-(<i>tert</i> -butilcarbamoil) piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato	6-(R)	f	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,11 - 1,20 (m, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,27 - 1,52 (m, 4H), 1,52 - 1,63 (m, 3H), 1,67 - 1,90 (m, 3H), 1,93 - 2,15 (m, 3H), 2,35 - 2,41 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 2H), 3,11 - 3,28 (m, 2H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 4,03 (qd, J = 7,0, 2,5, 2H), 7,23 (br, s, 1 H)	B	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,17 min, Inactivo en UV
69	etil 4-(4-[(1-metilciclobutil)metil]carbamoil) piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	C	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,01 (s, 3H), 1,17 (td, J = 7,0, 2,4, 3H), 1,30 - 1,45 (m, 2H), 1,48 - 1,66 (m, 7H), 1,68 - 1,85 (m, 7H), 2,07 - 2,18 (m, 2H), 2,31 - 2,41 (m, 2H), 2,61 - 2,88 (m, 2H), 3,02 (d, J = 6,3, 2H), 3,12 - 3,27 (m, 2H), 3,40 - 3,45 (m, 2H), 4,02 (qd, J = 7,0, 2,9, 2H), 7,71 (br, s, 1 H)	B	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,63 min, Inactivo en UV

70	etil 4-(4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	2	b	(300MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,12 (t, J = 7,0, 3H), 1,22 - 1,52 (m, 4H), 1,52 - 1,60 (m, 2H), 1,64 - 1,94 (m, 5H), 1,94 - 2,18 (m, 3H), 2,25 - 2,43 (m, 4H), 2,52 - 2,87 (m, 4H), 3,07 - 3,24 (m, 2H), 3,33 - 3,49 (m, 2H), 3,99 (q, J = 7,0, 2H), 8,16 (br, s, 1 H)	B	m/z 420 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 5,46 min, Inactivo en UV
71	etil 4-{4-[(2-metilciclopentil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	2	b	(300MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,71 (d, J = 6,9, 1 H), 0,81 - 0,88 (m, 2H), 0,98 - 1,18 (m, 3H), 1,19 - 1,48 (m, 5H), 1,48 - 1,85 (m, 11 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 2,01 - 2,23 (m, 3H), 2,30 - 2,38 (m, 1 H), 2,59 - 2,86 (m, 3H), 3,08 - 3,25 (m, 2H), 3,35 - 3,56 (m, 2H), 3,92 - 4,04 (m, 2H), 7,39 - 7,55 (m, 1 H)	B	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 5,49 min, Inactivo en UV
72	etil 4-{4-[(3-metilideneciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,13 - 1,21 (m, 3H), 1,21 - 1,31 (m, 4H), 1,41 - 1,65 (m, 2H), 2,07-1,65 (m, 7H), 2,05 - 2,20 (m, 1 H), 2,25 - 2,42 (m, 1 H), 2,57 - 2,72 (m, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 2H), 2,97 - 3,05 (m, 1 H), 3,09 - 3,19 (m, 1 H), 3,19 - 3,30 (m, 2H), 3,46 - 3,72 (m, 2H), 4,05 (q, J = 6,8, 2H), 4,11 - 4,21 (m, 1 H), 4,82 (s, 2H), 8,22 - 8,44 (m, 1 H)	B	m/z 364 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,14 min, Inactivo en UV
73	etil 4-{4-[(3-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,01 (d, J = 7,0, 2H), 1,09 (d, J = 7,0, 1H), 1,13 - 1,23 (m, 3H), 1,35 - 1,65 (m, 9H), 1,72 - 1,87 (m, 4H), 1,89 - 2,05 (m, 2H), 2,09 - 2,37 (m, 4H), 2,70 - 2,79 (m, 2H), 3,07 - 3,27 (m, 2H), 3,41 - 3,47 (m, 2H), 3,94 - 4,12 (m, 2,5H), 4,26 - 4,31 (m, 0,5H), 7,88-7,96 (m, 1 H)	B	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,37 min, Inactivo en UV
74	etil 4-{4-[(1-etilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,71 (t, J = 7,3, 3H), 1,17 (td, J = 7,0, 2,8, 3H), 1,32 - 1,49 (m, 3H), 1,50 - 1,83 (m, 11 H), 1,84 - 1,92 (m, 3H), 1,96 - 2,25 (m, 5H), 2,69 - 2,79 (m, 2H), 3,15 - 3,27 (m, 2H), 3,39 - 3,56 (m, 2H), 4,02 (qd, J = 7,0, 2,6, 2H), 7,65 (br, s, 1 H)	B	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,54 min, Inactivo en UV
75	etil 4-(4-{[2-(² H ₃)metil(² H ₆)propil]carbamoil}azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,11 - 1,16 (m, 3H), 1,23 - 1,55 (m, 7H), 1,65 - 1,80 (m, 3H), 1,92 - 2,22 (m, 3H), 2,23 - 2,41	B	m/z 363 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,08 min,

	amoi]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato			(m, 1 H), 2,65 - 2,75 (m, 2H), 3,07 - 3,23 (m, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 3,96 - 4,00 (m, 2H), 7,63 (br, s, 1H)		Inactivo en UV
76	etil 4-{4-[(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,11 - 1,17 (m, 9H), 1,25 - 1,49 (m, 4H), 1,50 - 1,63 (m, 4H), 1,69 - 1,84 (m, 3H), 1,95 - 2,24 (m, 3H), 2,67 - 2,75 (m, 2H), 3,09 - 3,23 (m, 2H), 3,34 - 3,55 (m, 2H), 3,98 (qd, J = 6,9, 2,5, 2H), 4,38 (d, J = 48, 2H), 7,41 (br, s, 1H)	B	m/z 372 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,07 min, Inactivo en UV
77	etil 4-{4-[(2-metilpentan-2-il)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	2	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,79 (t, J = 7,3, 3H), 1,09 - 1,20 (m, 11 H), 1,28 - 1,63 (m, 9H), 1,65 - 1,85 (m, 4H), 1,91 - 2,18 (m, 3H), 2,64 - 2,74 (m, 2H), 3,13 - 3,22 (m, 2H), 3,34 - 3,4, (m, 2H), 3,98 (qd, J = 6,9, 2,7, 2H), 7,10 (br, s, 1H)	B	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,97 min, Inactivo en UV
78	etil 4-{4-metil-4-[(1-metilcicl obutil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	4	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 0,97 - 1,25 (m, 8H), 1,29 - 1,38 (m 3H), 1,40 - 1,60 (m, 3H), 1,62 - 1,75 (m, 3H), 1,77 - 1,96 (m, 4H), 1,99 - 2,07 (m, 1 H), 2,09 - 2,33 (m, 4H), 2,69 - 2,89 (m, 2H), 3,07 - 3,20 (m, 4H), 3,40 - 3,56 (m, 2H), 3,82 - 4,12 (m, 2H), 7,21 - 7,56 (m, 1 H)	B	m/z 380 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,40 min, Inactivo en UV
79	etil 4-{4-metoxi-4-[(1-metilcicl obutil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	7	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,17 (td, J = 7,1, 2,1, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,36 - 1,50 (m, 2H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 1,64 - 1,94 (m, 11 H), 2,09 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,40 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,12 - 3,28 (m, 2H), 3,28 - 3,55 (m, 3H), 4,02 (qd, J = 7,0, 2,3, 2H), 7,70 (br, s, 1 H)	B	m/z 396 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,48 min, Inactivo en UV
80	but-2-in-1-il 4-{4-metoxi-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il}azepano-1-carboxilato	7	e	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,35 (s, 3H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 1,54 - 1,64 (m, 1H), 1,66 - 1,84 (m, 12H), 1,85 - 1,92 (m, 3H), 2,13 - 2,26 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 4H), 3,08 (s, 3H) 3,14 - 3,28 (m, 2H), 3,40 - 3,63 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 7,66 (br, s, 1 H)	B	m/z 420 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,90 min, Inactivo en UV

81	etil 4-(4-metoxi-4-[[1-metilciclobutil)metil]carbamoil]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	8	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,04 (s, 3H), 1,10 - 1,23 (m, 3H), 1,32 - 1,46 (m, 2H), 1,48 - 1,64 (m, 4H), 1,64 - 1,94 (m, 11H), 2,28 - 2,43 (m, 4H), 3,07 (d, J = 6,3, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,14 - 3,27 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 2H), 3,91 - 4,07 (m, 2H), 7,68 - 7,86 (m, 1 H)	B	m/z 410 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 4,22 min, Inactivo en UV
82	etil 4-(4-ciano-4-[[1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato	9	b	(400MHz, DMSO-d ₆) δ: 1,09 - 1,15 (m, 2H), 1,20 - 1,25 (m, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,36 - 1,47 (m, 2H), 1,48 - 1,61 (m, 1 H), 1,67 - 1,90 (m, 7H), 1,93 - 1,99 (m, 1 H), 2,08 - 2,22 (m, 2H), 2,29 - 2,45 (m, 3H), 2,56 - 2,83 (m, 2H), 3,07 - 3,24 (m, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 2H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 2H), 8,13 (br, s, 1H)	B	m/z 391 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 3,54 min, Inactivo en UV

Actividad biológica

Ejemplo A

Ensayos de fosfo-ERK-1/2

5 Los ensayos funcionales se realizaron utilizando el ensayo fosfato-ERK1/2 de Alphascreen Surefire (Crouch & Osmond, Chem. Chem. High Throughput Screen, 2008). La fosforilación de ERK1/2 es una consecuencia corriente abajo de la activación de los receptores acoplados a la proteína Gq/11 y Gi/o, haciéndola muy adecuada para la evaluación de los receptores M1, M3 (Gq/11 acoplado) y M2, M4 (Gi/, en lugar de utilizar diferentes formatos de ensayo para diferentes subtipos de receptores. Las células CHO que expresaban de forma estable el receptor muscarínico humano M1, M2, M3 o M4 se sembraron (25 K/pocillo) en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en MEM-alfa + FBS dializado al 10%. Una vez adheridas, las células fueron privadas de suero durante la noche. La estimulación agonista se realizó mediante la adición de 5 µl de agonista a las células durante 5 min (37°C). El medio se retiró y se añadieron 50 µl de tampón de lisis. Después de 15 minutos, se transfirió una muestra de 4 µl a una placa de 384 pocillos y se añadieron 7 µl de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante 2h con agitación suave en la oscuridad y luego se leyeron en un lector de placas PHERAstar.

15 Las cifras de pEC₅₀ y E_{max} se calcularon a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor.

Los resultados se exponen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3				
Actividad muscarínica				
Ex. No.	pEC ₅₀ M1 (% E _{max} cf. ACh)	pEC ₅₀ M2 (%E _{max} cf. ACh)	pEC ₅₀ M3 (%E _{max} cf. ACh)	pEC ₅₀ M4 (%E _{max} cf. ACh)
ACh	8,31 (103)	7,81 (104)	8,16(112)	8,08(110)
3	6,70(116)	<4,7 (6)	<4,7 (4)	6,25 (85)
6	7,07(113)	<4,7(10)	<4,7 (33)	5,98 (76)
7	7,09(111)	<4,7 (2)	<4,7 (14)	6,72 (80)
8	6,82 (93)	<4,7 (3)	<4,7 (2)	5,78 (55)
9	6,93 (125)	<4,7 (6)	4,88 (23)	6,10 (41)
11	7,22(117)	<4,7 (7)	<4,7 (11)	6,37 (67)
15	6,95 (107)	<4,7 (5)	<4,7 (12)	6,26 (67)
17	7,21 (104)	<4,7 (0)	<4,7 (5)	6,14 (46)
18	7,08(101)	<4,7 (7)	<4,7 (4)	6,23 (39)
26	6,3 (95)	<4,7 (7)	<4,7 (0)	6,51 (51)
27	7,34(117)	<4,7 (56)	<4,7 (5)	6,37 (88)
30	7,24(132)	<4,7 (3)	<4,7 (33)	6,65 (104)
31	7,50(122)	<4,7 (0)	<4,7 (13)	6,91 (90)

ES 2 619 829 T3

37	7,86 (87)	<4,7 (8)	<4,7(10)	6,72 (75)
39	7,14 (96)	<4,7 (2)	<4,7 (8)	<4,7 (13)
40	7,34(106)	<4,7 (13)	<4,7 (9)	6,07 (89)
41	7,40 (97)	<4,7 (41)	<4,7 (12)	6,59 (88)
44	7,50(104)	<4,7(19)	<4,7 (5)	6,38 (113)
45	6,95(101)	<4,7 (29)	<4,7 (1)	5,92 (59)
46	6,98 (90)	<4,7 (9)	<4,7 (1)	5,97 (63)
48	7,21 (88)	<4,7 (12)	<4,7 (12)	6,27 (73)
50	7,71 (102)	<4,7 (17)	<4,7 (2)	6,22 (90)
51	7,29(107)	<4,7 (12)	<4,7 (6)	6,15 (93)
52	6,64 (95)	<4,7 (9)	<4,7 (5)	6,30 (84)
53	7,01 (122)	<4,7 (9)	<4,7 (17)	6,01 (90)
54	7,31 (124)	<4,7 (15)	<4,7 (6)	6,64(114)
55	6,73 (75)	<4,7 (17)	<4,7 (0)	5,87 (69)
56	7,19(108)	<4,7 (4)	<4,7 (8)	5,87 (46)
57	7,03 (93)	<4,7 (5)	<4,7 (8)	6,3 (82)
63	7,16(107)	<4,7 (5)	<4,7 (5)	6,19 (89)
64	6,97(104)	<4,7 (5)	<4,7 (9)	5,49(81)
65	7,50(104)	<4,7 (7)	<4,7 (11)	6,65 (97)
66	6,56 (94)	<4,7 (12)	<4,7 (0)	5,61 (66)
67	6,90(114)	<4,7 (48)	<4,7 (4)	6,30 (104)
68	6,09 (94)	NT	NT	5,43 (64)
69	7,98 (120)	<4,7 (12)	<4,7 (14)	6,62 (78)
70	6,57(107)	<4,7 (5)	<4,7 (3)	6,10 (55)
74	7,28(132)	<4,7 (19)	<4,7 (4)	6,55 (97)
75	7,06(102)	<4,7 (14)	<4,7 (13)	6,10 (87)

78	7,37(115)	<4,7 (5)	<4,7 (0)	6,38(51)
79	7,01 (113)	<4,7 (7)	<4,7 (27)	6,06 (27)
80	7,43 (89)	<4,7 (15)	<4,7 (7)	6,28(71)
81	6,85(110)	<4,7 (0)	<4,7 (7)	<4,7 (9)
82	7,26 (89)	<4,7(16)	<4,7 (2)	5,79(81)
NT - No probado				

Ejemplo B

Evitación pasiva

5 Los estudios se llevaron a cabo como se describe anteriormente por Foley et al., (2004) Neuropsychopharmacology. En la tarea de evitación pasiva la administración de escopolamina (1 mg/kg, i.p.) a las 6 horas después del entrenamiento hizo a los animales amnésicos del paradigma. Se examinó un intervalo de dosis de 3, 10 y 30 mg/kg (po) de base libre, administradas 90 minutos antes del período de entrenamiento a través de sonda oral.

10 Se encontró que el Ejemplo 27 invierte la amnesia inducida por escopolamina del paradigma de una manera dependiente de la dosis, con una ED₅₀ de ca. 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg fue similar al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, ip) que sirvió como control positivo (Figura 1).

Se encontró en el Ejemplo 65 la reversión de la amnesia inducida por escopolamina del paradigma de una manera dependiente de la dosis, con efectos significativos observados después de la administración aguda de 10 y 30 mg/kg (p <0,05; prueba post hoc de Bonferroni). El efecto a 10 y 30 mg/kg no fue significativamente diferente al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, i.p.), que sirvió como control positivo (Figura 2).

15 Se encontró en el Ejemplo 65 la reversión de la amnesia inducida por escopolamina de una manera dependiente de la dosis, con efectos significativos observados después de la administración aguda de test post hoc de 10 mg/kg (po) (p <0,05). El efecto a 10 mg/kg no fue significativamente diferente al producido por el inhibidor de la colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, i.p.), que sirvió (continuación) como control positivo. La combinación del Ejemplo 65 y donepezil no dio como resultado una pérdida de actividad, sino que la combinación tuvo un efecto aditivo en cada combinación de dosis según se analizó mediante la prueba u de Mann Whitney (Figura 3).

Ejemplo C

Perfil de Irwin

25 El método, que detecta los principales efectos de una sustancia de ensayo sobre el comportamiento y la función fisiológica, sigue el descrito por Irwin (1968) Psychopharmacología. Los efectos secundarios colinérgicos son potencialmente visibles en la lectura del comportamiento del ensayo de Irwin, y la ausencia de estos efectos secundarios puede tomarse como una indicación de que el agonismo de los receptores M2 y M3 no es significativo *in vivo*.

30 A las ratas se les administra la sustancia de ensayo o su vehículo, y se observan en comparación simultánea con un grupo de control. Las modificaciones del comportamiento, los síntomas fisiológicos y de neurotoxicidad, la temperatura rectal y el diámetro de la pupila se registran de acuerdo con una cuadrícula de observación estandarizada derivada de la de Irwin. La cuadrícula contiene los siguientes elementos: muerte, convulsiones, temblor, cola de Straub, actividad alterada, salto, marcha anormal (rodante, puntillas), falta de coordinación motora, alteración del tono muscular abdominal, pérdida de agarre, akinesia, catalepsia, pérdida de tracción, pérdida alteraciones de la respiración, agresión, alteración del miedo/sobresalto, alteración de la reactividad al tacto, ptosis, exoftalmía, pérdida del enderezamiento reflejo, pérdida del reflejo corneal, analgesia, defecación/diarrea, salivación, lagrimeo, temperatura rectal (hipotermia/hipertermia) y diámetro pupilar (miosis/midriasis). Las observaciones se realizaron a los 15, 30, 60, 120, 180 minutos y 24 horas después de la administración del Ejemplo 27. No se observaron efectos sobre ningún parámetro en ningún momento a dosis de 3, 10, 30 y 75 mg/kg (po) cuando se compara con el control del vehículo.

Se llevaron a cabo observaciones 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración del Ejemplo 65. No se

observaron efectos significativos sobre ningún parámetro en estos puntos de tiempo en dosis de 5, 10, 20 y 40 mg/kg cuando se compararon al control del vehículo.

Ejemplo D

Reconocimiento de objetos novedosos

5 El nuevo paradigma de reconocimiento de objetos se basa en la mayor exploración espontánea de un objeto novedoso, en comparación con un objeto familiar, mostrado por los roedores (Ennaceur y Delacour, 1988). El paradigma se considera un modelo de la memoria de trabajo y no implica el refuerzo primario tal como recompensa del alimento o estímulo nocivo, así haciéndolo análogo a las pruebas de memoria empleadas en los ensayos clínicos humanos. Se evaluaron ratas Wistar macho en cuanto a la capacidad cognitiva en un aparato de ensayo que comprendía una arena de campo abierto colocada en una habitación atenuada por sonido bajo iluminación atenuada. Las imágenes del campo abierto fueron capturadas por una cámara digital y vistas en un monitor en una habitación contigua. Cada rata fue sometida al procedimiento por separado y se cuidó de eliminar cualquier indicio olfativo/gustativo seguido por la limpieza de la arena y probando objetos con alcohol entre ensayos y ratas. Todas las pruebas son video ciego al tratamiento. Después de un período de 10 minutos de periodo de habituación, cada rata se colocó en el campo de ensayo en presencia de dos objetos idénticos (formas de plástico). Cada rata se colocó frente a la misma dirección en la misma posición en el escenario y se registró el tiempo dedicado a explorar los objetos durante un período de entrenamiento de 5 minutos (T1). La rata es devuelta a su jaula de origen entre las pruebas. Después de 24 horas, cada rata se colocó nuevamente en el campo de ensayo durante 5 minutos (T2) en presencia de uno de los objetos familiares y un objeto nuevo, y el tiempo dedicado a explorar ambos objetos nuevamente grabados. El orden de presentación y la posición de los objetos (izquierda/derecha) fue asignado al azar entre ratas para evitar sesgos de orden o lugar de preferencia. Las dosis de 3, 10 o 30 mg/kg de compuesto de ensayo se administraron por sonda oral 90 minutos antes del entrenamiento (n = 8). Se administraron donepezil (0,1 mg/kg) y galantamina (3 mg/kg) mediante inyección intraperitoneal 60 minutos antes del entrenamiento. Los controles tratados con vehículo se emplearon por comparación.

25 El análisis estadístico determinó que el tratamiento con 10 y 30 mg/kg para el Ejemplo 65 y 3 mg/kg de control positivo de la galantamina mejoró significativamente la memoria de reconocimiento de nuevos objetos cuando se comparó con los controles tratados con vehículo ($p < 0,05$) (Figura 4). El Donepezil (0,1 mg/kg) no tuvo efecto sobre el reconocimiento de objetos nuevos. Durante el período de entrenamiento de 10 minutos en el aparato, se puntuaron los animales por comportamiento exploratorio. No hubo diferencias en cuanto a la exploración de cualquier objeto o entre los controles tratados con vehículo y cualquier grupo de tratamiento con fármacos.

30 Ejemplo E

Activación de células CA1

35 Se cortaron secciones de hipocampo de rata de 400 μm de espesor en fluido cerebroespinal artificial enfriado ($<4^{\circ}\text{C}$) (aCSF, composición en mM: NaCl 127, KCl 1,6, KH_2PO_4 1,24, MgSO_4 1,3, CaCl_2 , 2,4, NaHCO_3 26 y D-glucosa 10) utilizando un vibrátomo. Las secciones se mantuvieron en aCSF oxigenado (95% de O_2 /5% de CO_2) a temperatura ambiente durante al menos 1 hora antes del registro electrofisiológico, después de lo cual se transfirieron a una cámara de interfaz y se perfundieron constantemente con aCSF oxigenada calentada (30°C) a un rata de flujo de 1,5-3 ml.min⁻¹. Fueron estimulados los colaterales de Schaffer (1-20 V, 0,1 ms de ancho de pulso, 0,033 Hz) con un electrodo bipolar concéntrico para evocar potenciales de campo de excitación posináptica (fEPSPs) registrados en el estrato radiatum de la región CA1. Se realizaron experimentos para examinar el efecto del compuesto en comparación con 1 μM de carbacol (CCh), sobre la amplitud de fEPSPs en la región CA1 de rodajas de hipocampo de rata. Inicialmente se aplicó CCh 1 μM hasta estado de equilibrio, seguido por lavado, antes de realizar una respuesta de concentración acumulativa de cinco puntos al compuesto. Cada compuesto se ensayó en 6 secciones y se promediaron los resultados. Preparación farmacológica; se disolvió el compuesto en DMSO al 100% a una concentración madre 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 ddH₂O.

Tabla 4

Ej.No.	Disparo de célula EC ₅₀ (mM)
6	4.10E-06 ± 0.2
27	1.21E-06 ± 0.08

ES 2 619 829 T3

40	9.40E-06 ± 0.09
65	2.05E-06 ± 0.06

Ejemplo F

Formulaciones farmacéuticas

(I) Formulación de tabletas

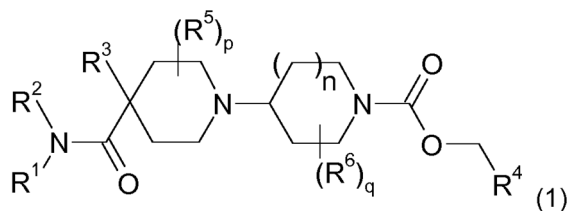
- 5 Se prepara una composición de tableta que contiene un compuesto de fórmula (1) mezclando 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente y 3 mg de estearato de magnesio como lubricante y comprimiéndolo para formar un comprimido en una manera conocida.

(ii) Formulación de cápsulas

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

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula (1):



o una sal del mismo, en la que:

5 n es 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

10 R¹ es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden estar sustituidos opcionalmente por un heteroátomo seleccionados entre O, N y S y sus formas oxidadas;

R² es hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₁₀;

15 o R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de cuatro a nueve miembros de anillo, en el que el anillo heterocíclico puede contener opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado a partir de O, N y S y sus formas oxidadas; y en el que el anillo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno a seis sustituyentes adicionales seleccionados de alquilo C₁₋₂; flúor; y ciano;

R³ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxilo; alcoxi C₁₋₃; y un hidrocarburo no aromático C₁₋₅ que está 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 pueden estar sustituidos opcionalmente por un heteroátomo seleccionado entre O, N y S;

20 R⁴ es un grupo hidrocarburo no aromático C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden estar sustituidos opcionalmente por un heteroátomo seleccionados entre O, N y S y sus formas oxidadas;

R⁵ está ausente o es flúor; y

R⁶ está ausente o es flúor.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 2.

25 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R¹ se selecciona de:

○ alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;

○ metoxi-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 6 átomos de flúor;

○ alcoxi C₁₋₆;

○ alqueno C₂₋₆;

30 ○ alquino C₂₋₆;

○ cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;

○ C₄₋₅-cicloalquil-CH₂- en el que la unidad estructural cicloalquilo C₄₋₅ está opcionalmente sustituida con un grupo alquilo

C₁₋₂ en donde un átomo de carbono de la unidad estructural cicloalquilo C₄₋₅ puede estar opcionalmente sustituido por un átomo de oxígeno;

o ciclopropil-alquilo C₁₋₃;

o ciclopentenilo;

5 o adamantilo; y

o metil-biciclo [2.2.2] octanilo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ se selecciona entre 2-metilpropilo, tert-butilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbut-2-ilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, Isopropilo, 1-metilciclohexilo, 1-metilciclopentilmetilo, 2-ciclopropilpropilo, 1-metilciclobutilo, ciclopentilo, 2,3-dimetilbutan-2-ilo, 1-etilciclobutilmetilo, 1-metilciclopentilo, 2-ciclopropilpropan-2-ilo, ciclobutilo, metilciclobutilmetilo, 1-(trifluorometil)ciclobutilo, 1-etilciclobutilo, (²H₃)metil (²H₆)propilo y 2-metilpentan-2-ilo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R² se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo.

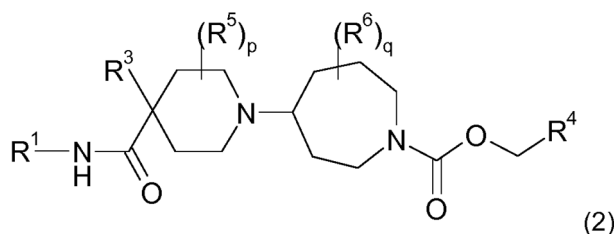
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R³ se selecciona entre hidrógeno, flúor, ciano, metoxi y metilo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde p es 0.

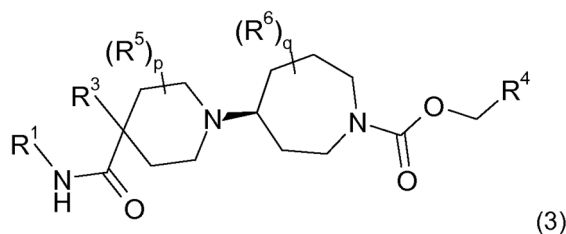
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde q es 0.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (2):



en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, p y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

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



25 en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, p y q son como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

4-(2-metilpropil)carbamoil)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de etilo;

4-((3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbamoil)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de etilo;

- 4-(2,3-dimetilbutan-2-il)carbamoil)-1,4'- bipiperidina-1'-carboxilato de etilo;
- 4-(1,1-dimetilpropil)carbamoil) -1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de etilo;
- 4-(1-metilciclobutil)carbamoil)-1,4 '- bipiperidina-1'-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 5 4-(4-((1,1-dimetiletil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2-metilbutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((1,1-dimetilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4 ((ciclobutilmetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 10 4-(4-((dietil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((etil (propan-2-il)carbamoil)piperid-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((3-metoxi-2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((ciclopropilmetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((ciclopentilmetil)carbamoil)piperid-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 15 4-(4-((1-metilciclohexil)carbamoil)piperid-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-(((1-metilciclopentil]metil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piperid-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((tetrahidrofuran-3-ilmetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 20 4-(4-((metoxi (metil))carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((propan-2-iloxi))carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2-metilalil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-(butilcarbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((ciclopropilmetil) (etil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 25 4-(4-((1-metilciclobutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((1-ciclopropilpropan-2-il)carbamoil)piperid-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-(ciclopent-3-en-1-ilcarbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-(ciclopentilcarbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2,3-dimetilbutan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 30 4-(4-(alilcarbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-(2-metilpiperidina-1-carbonil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;

- 4-(4-(diisopropilcarbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2-metilbut-3-in-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-(metil (prop-2-in-1-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-(((1-etilciclobutil)metil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 5 4-(4-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il))carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((2-ciclopropilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((1,1-dimetilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((ciclobutilmetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 10 4-(4-fluoro-4-((tert-butil)carbamoil)piperid-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((2,3-dimetilbutan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((1-ciclopropilpropan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo
- 4-(4-fluoro-4-((1-metilciclopropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo
- 15 4-(4-fluoro-4-((1-metilciclopentil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo
- 4-(4-fluoro-4-(((1-etilciclobutil)metil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo
- 4-(4-fluoro-4-((1-metilciclobutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo
- 4-(4-fluoro-4-((ciclopentil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((ciclopropilmetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 20 4-(4-fluoro-4-((ciclopentilmetil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((2-ciclopropilpropan-2-il)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-fluoro-4-((ciclobutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-metil-4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- prop-2-in-1-il-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato;
- 25 but-2-in-1-il-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato;
- 2-fluoroetil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato;
- 2-metoxietil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato;
- 2-propil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato;
- 2,2,2-trifluoroetil-4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato;
- 30 (4S)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- (4R)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;

- (4S)-4-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- (4R)-4-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- (4S)-4-[4-(tert-butilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- (4R)-4-[4-(tert-butilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 5 4-(4-[[1-(1-metilciclobutil)metil]carbamoil]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]carbamoil]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4- [4-[(2-metilciclopentil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4- [4-[(3-metilidenacilobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4- [4-[(3-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 10 4- [4-[(1-etilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-[[2-(2H3)metil(2H6) propil]carbamoil]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4- [4-[(1-fluoro-2-metilpropan-2-il)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4- [4-[(2-metilpentan-2-il)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4- [4-metil-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 15 4- [4-metoxi-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-[4-metoxi-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de but-2-in-1-ilo;
- 4-(4-metoxi-4-[[1-(1-metilciclobutil)metil]carbamoil]piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4- [4-ciano-4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo; y sus sales.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona entre:
- 20 4-(4-((2-metilpropil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- (4S)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- (4R)-4-[4-((2-metilpropil)metilcarbamoil)piperidin-1-il]azepano-1-carboxilato de etilo;
- 4-(4-((1-metilciclobutil)carbamoil)piperidin-1-il)azepano-1-carboxilato de etilo;
- (4S)-4-[4-[(1-metilciclobutil)carbamoil]-1-piperidil]azepano-1-carboxilato de etilo; y sus sales.
- 25 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.
15. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o para uso en el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio.

Figura 1

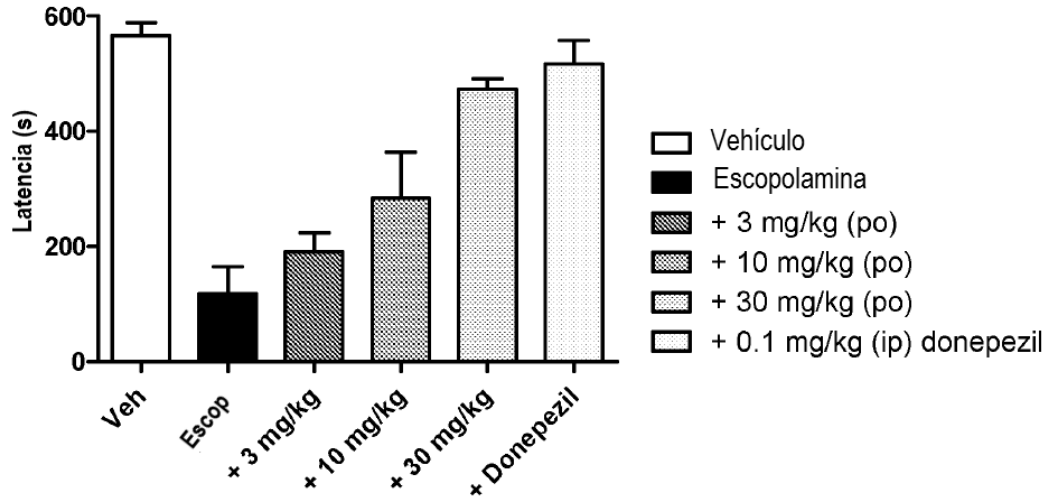


Figura 2

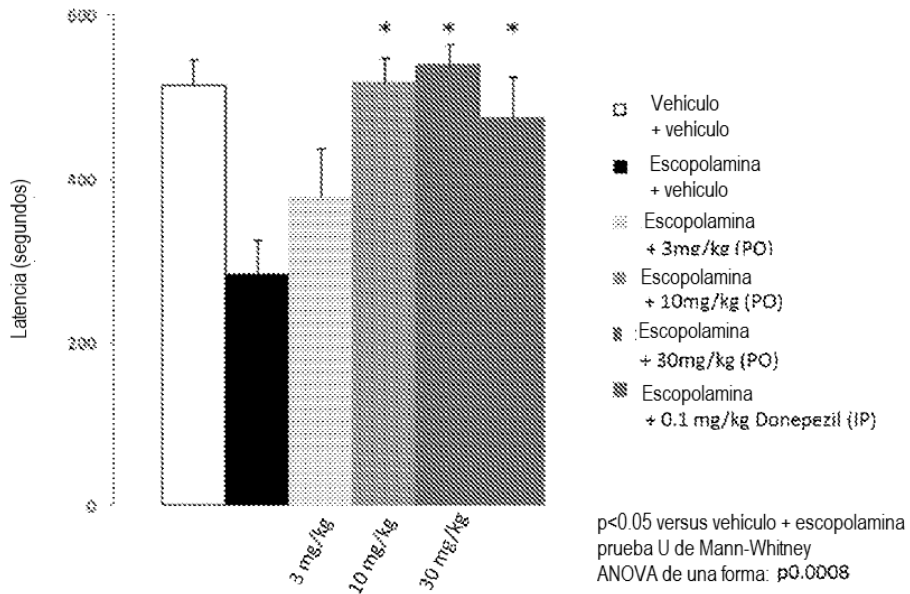


Figura 3

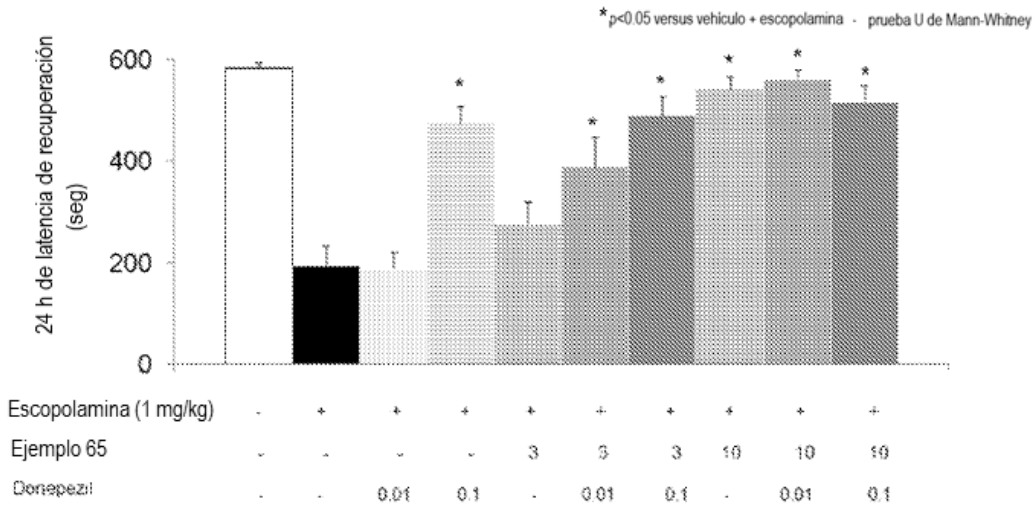
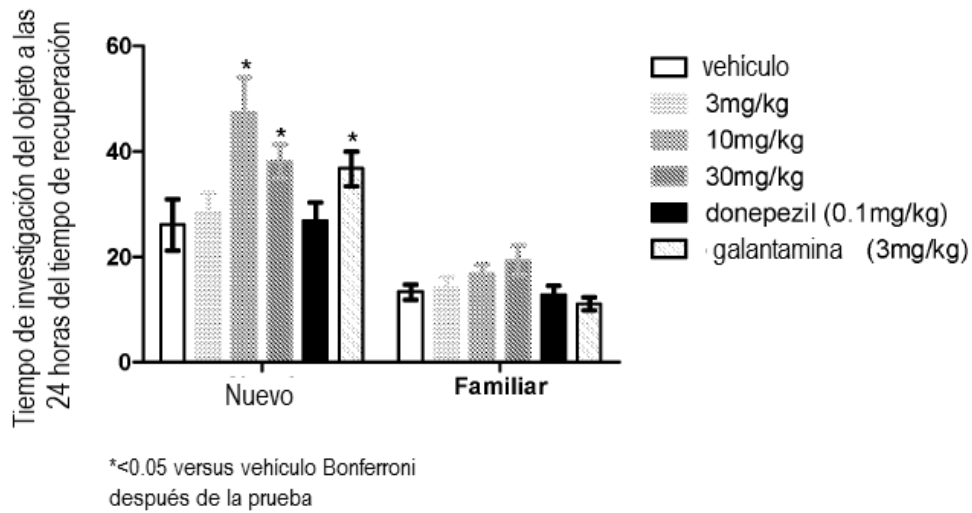


Figura 4



Dosis de fármaco de 3, 10 y 30 mg/kg (po), Donepezil 0.1 mg/kg (ip) y galantamina 3 mg/kg (ip)