

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 299**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.02.2014** **PCT/GB2014/050371**
87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2014** **WO14122474**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2014** **E 14704883 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018** **EP 2953940**

54 Título: **Carboxilatos de piperidin-1-ilo y azepin-1-ilo como agonistas del receptor muscarínico M4**

30 Prioridad:

07.02.2013 US 201361762174 P
22.08.2013 US 201361868678 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
19.12.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LIVERMORE, DAVID;
WHITE, KATHRYN;
CONGREVE, MILES;
BROWN, GILES y
O'BRIEN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 694 299 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

Carboxilatos de piperidin-1-ilo y azepin-1-ilo como agonistas del receptor muscarínico M4

- 5 Esta invención se refiere a compuestos de piperidina novedosos que son agonistas del receptor muscarínico M4 y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M4 tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer y diversos trastornos cognitivos así como en el tratamiento o alivio del dolor. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos terapéuticos de los compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

Los Muscarinic acetylcholine receptors (Receptores de acetilcolina muscarínicos - mAChR) son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que median las acciones de la acetilcolina neurotransmisora tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Se clonaron cinco subtipos de mAChR, M₁ a M₅. El mAChR M₄ se expresa predominantemente en el cuerpo estriado, pero también en el hipocampo y en el córtex; los mAChR M₂ se ubican, predominantemente, en el tronco del encéfalo y el tálamo, aunque también en el córtex, el hipocampo y el cuerpo estriado, donde residen en terminales sinápticos colinérgicos (Langmead y col., 2008 *Br J Pharmacol*). Sin embargo, los mAChR M₂ también se expresan de forma periférica en el tejido cardíaco (en donde median la inervación vagal del corazón) y en el músculo blando y glándulas exocrinas. Los mAChR M₃ se expresan a un nivel relativamente bajo en el SNC, pero se expresan ampliamente en el músculo blando y tejidos glandulares, tal como glándulas sudoríparas y salivales (Langmead y col., 2008 *Br J Pharmacol*).

Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central juegan un papel crítico en la mediación del procesamiento cognitivo superior y en el control de la liberación de dopamina. La esquizofrenia es una enfermedad neuropsiquiátrica que consiste en múltiples dominios sintomáticos (positivo, negativo, cognitivo y estado de ánimo). Una de las hipótesis de la enfermedad es que diversos dominios sintomáticos son debidos a alteraciones en la señalización de la dopamina, incluida la hiperactividad de la vía dopaminérgica mesolímbica y la hipoactividad de la vía mesocortical. Los receptores muscarínicos M₄ se expresan presinápticamente en vías colinérgicas que se originan en los núcleos tegmentales laterodorsal, subpeduncular y pedunculopontino que inervan la sustancia negra y el área tegmentaria ventral (y controlan la liberación de dopamina en el cuerpo estriado y núcleo accumbens). La ausencia del receptor M₄ en el ratón KO causa un incremento del flujo saliente de dopamina en el núcleo accumbens. Se piensa también que los receptores M₄ regulan la transmisión de la dopamina en la vía mesocortical.

Además, 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 varios comportamientos desencadenados por dopamina, que incluyen el movimiento inducido por anfetamina en ratas, trepado inducido por apomorfina en ratones, rotación activada por el agonista de dopamina en ratas con lesiones con 6-OH-DA unilaterales e inquietud motora inducida por anfetamina en monos (sin propensión a EPS). También ha demostrado la inhibición de la activación de células de dopamina A10, pero no A9, y la evitación condicionada, e induce la expresión de c-fos en la corteza prefrontal y núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado en ratas. Todos estos datos sugieren un perfil de tipo antipsicótico atípico (Mirza y col., 1999 *CNS Drug Rev*).

Xanomelina, sabcomelina, milamelina y cevimelina han evolucionado en varias etapas de desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o esquizofrenia. Estudios clínicos de fase II con xanomelina demostraron su eficacia frente a diversos dominios de síntomas cognitivos, que incluyen alteraciones en el comportamiento y alucinaciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Bodick y col., 1997 *Arch Neurol*). Este compuesto también fue evaluado en un estudio de fase II pequeño de pacientes con esquizofrenia y proporcionó una reducción significativa en los síntomas positivos y negativos en comparación con el control con placebo (Shekhar y col., 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 efectos secundarios colinérgicos que incluyen náuseas, dolor gastrointestinal, diarrea, diaforesis (sudor excesivo), hipersalivación (salivación excesiva), síncope y bradicardia.

Las enfermedades asociadas con el deterioro cognitivo, tal como la enfermedad de Alzheimer, están acompañadas por la pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal (Whitehouse y col., 1982 *Science*). En la esquizofrenia, que se caracteriza también por el deterioro cognitivo, la densidad de mAChR se ve reducida en el córtex prefrontal, hipocampo y el putamen caudado de los sujetos esquizofrénicos (Dean y col., 2002 *Mol Psychiatry*). Además, en modelos animales, el bloqueo o lesión de las vías colinérgicas centrales tiene como resultado déficits cognitivos profundos y los antagonistas de mAChR no selectivos han mostrado inducir efectos psicotomiméticos en pacientes de psiquiatría. La terapia de sustitución colinérgica se ha basado ampliamente en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para prevenir la degradación de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han mostrado eficacia frente al deterioro cognitivo sintomático en la clínica, pero dan lugar a efectos secundarios limitantes de la dosis que fueron el resultado de la estimulación de los mAChR M₂ y M₃ periféricos incluida motilidad gastrointestinal alterada, bradicardia, náuseas y vómitos (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>; <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común (26,6 millones de personas a nivel mundial en 2006) que afecta a ancianos, dando como resultado una pérdida de memoria profunda y disfunción cognitiva.

La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos secuelas cerebrales distintivas: agregados de placas amiloides compuestas principalmente por el péptido β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se cree que la acumulación de $A\beta$ es la característica principal en la progresión de la EA y, como tal, muchas terapias putativas para el tratamiento de la EA se dirigen actualmente a la inhibición de la producción de $A\beta$. $A\beta$ se deriva de la escisión proteolítica de la amyloid precursor protein (proteína precursora amiloide - APP) unida a la membrana. La APP se procesa mediante dos rutas, la nonamiloidogénica y la amiloidogénica. La escisión de APP mediante γ -secretasa es común a ambas rutas, pero en la APP anterior es escindida por una α -secretasa para producir una $APP\alpha$ soluble. El sitio de escisión está dentro de la secuencia $A\beta$, impidiendo así su formación. Sin embargo, en la ruta amiloidogénica, la APP se divide en β -secretasa para producir la $APP\beta$ soluble y también $A\beta$. Estudios *in vitro* han demostrado que los agonistas mAChR pueden promover el procesamiento de la APP hacia la vía soluble y no amiloidogénica. Estudios *in vivo* demostraron que el agonista de mAChR, AF267B, alteraba la patología de tipo enfermedad en ratones transgénicos 3xTgAD, un modelo de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo y col., 2006 *Neuron*). Finalmente, se ha demostrado que el agonista de mAChR cevimeлина proporciona una reducción pequeña, pero significativa, en los niveles de $A\beta$ en el líquido cefalorraquídeo en los pacientes con Alzheimer, demostrando así la potencial eficacia de modificación de la enfermedad (Nitsch y col., 2000 *Neuro*).

Los agonistas muscarínicos también se han descrito como útiles en el tratamiento o el manejo de dolor, ver, por ejemplo, WO2005/030188. El agonista mAChR, xanomelina, ha demostrado ser activo en modelos preclínicos de dolor inflamatorio y neuropático (Martino y col., 2012, Pain).

Los documentos de WO2009/108117 y WO2009/034380 (ambos de AstraZenaca) describen carboxilatos de piperidinilpiperidina con sustituciones en posición 4 como agonistas del receptor muscarínico. Los datos presentados en los dos documentos indican que los compuestos son selectivos para el receptor muscarínico M1 y, en la mayoría de los casos, tienen poca o ninguna actividad para el receptor M4.

WO96/13262 (Merck), WO01/21590 (Schering), US-6.294.554 (Schering) y US-5.889.006 (Schering) describen cada una piperidinilpiperidinas con sustituciones en posición 4 que tienen actividad antagonista del receptor muscarínico.

WO98/05292 (Schering) describe carboxilatos de piperidinilpiperidina con sustituciones en posición 4 en donde el sustituyente en posición 4 puede ser un anillo heterocíclico saturado sustituido con fenilo. Los compuestos se describen como compuestos con actividad antagonista muscarínica.

WO98/46599 (Uriach) describe carboxamidas de piperidinilpiperidiniltiazol como inhibidores de la agregación plaquetaria.

WO99/32481 (Alcon) describe carboxilatos de piperidinopiperidinilo como agentes muscarínicos para usar en el tratamiento del glaucoma, la miopía y otras condiciones.

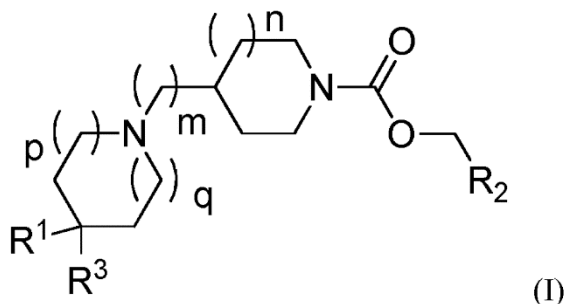
WO2005/117883 (Vertex) describe compuestos moduladores de receptor muscarínico que contienen un grupo bicíclico con puente. WO2006/058294 (Vertex) describe compuestos moduladores de receptor muscarínico adicionales.

WO2004/069828 (Mitsubishi Pharma) describe compuestos de piperidina y usos medicinales de los mismos.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M4. Más especialmente, la invención proporciona compuestos que presentan selectividad por el receptor M4 con relación al subtipo de receptor M2 que, como se ha mencionado anteriormente, se expresa periféricamente en el tejido cardíaco. Por tanto, los agonistas del receptor muscarínico M4 de la invención son ventajosos porque poseen un menor perfil de riesgo cardiovascular.

Según la presente descripción, se proporciona por tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde

m, p y q representan, cada uno, independientemente, 0 o 1;

n representa un número entero igual a 1 o 2;

R¹ se selecciona de hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino (-NH₂) y un

- 5 grupo hidrocarbonado no aromático C₁-C₉ que está sustituido opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno, dos o tres átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de

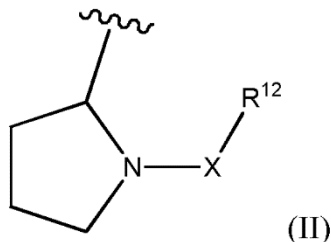
nitrógeno, oxígeno y azufre;

- 10 R² es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado no aromático C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno, dos o tres átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, grupo heterocíclico

- 15 que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, oxo, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁶R⁷, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -R⁸, -OCH₂R⁸, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y alquilo C₁-C₆, estando el propio sustituyente alquilo opcionalmente sustituido al menos con un sustituyente seleccionado de ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰, alcoxi C₁-C₆ y -NHC(O)R¹¹, o

R³ representa un grupo de fórmula (II)



- 20 en la que X representa un enlace, C(O), C(O)O, C(O)NR¹³ o SO₂, y R¹² representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆,

- 25 haloalquilo C₁-C₆, hidroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcocarbonilo C₁-C₆, -N(R¹⁴)₂, -CON(R¹⁵)₂, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilmetilo C₃-C₆;

- 30 R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representa cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₆;

R⁸ representa un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo aromático sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno y alquilo C₁-C₆;

- 35 R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆; y cada R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁-C₆;

pero no incluidos los siguientes compuestos:

- 40 (1) éster etílico de ácido 4-(4-isobutil-[1,2,3]triazol-1-il)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico,
(2) éster etílico de ácido 4-(4-fenil-1H-pirazol-3-il)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico, y
(3) 4-(3-aminopiridin-2-il)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de metilo.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, salvo que se indique lo contrario, un grupo sustituyente "alquilo", "alqueno" o "alquino" o un resto alquilo, alqueno o alquino en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos/restos alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo. Los ejemplos de grupos/restos alqueno C₂-C₆ incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo. Los ejemplos de grupos/restos alquino C₂-C₆ incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 1-pentinilo y 1-hexinilo.

- 50 El término "grupo hidrocarbonado no aromático" se refiere a un grupo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarbonado puede ser completamente saturado o puede contener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono, o mezclas de dobles y triples enlaces. El grupo hidrocarbonado puede ser un grupo de cadena lineal o de cadena ramificada o puede consistir en o contener un grupo cíclico.

En las definiciones de R¹ y R² anteriores, uno, dos o tres, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden estar opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y

azufre. Se apreciará que cuando un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo, las valencias inferiores de los heteroátomos en comparación con el carbono, significa que se enlazarán menos átomos a los heteroátomos de los que se habrían enlazado al átomo de carbono que ha sido sustituido. Por lo tanto, por ejemplo, la sustitución de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH_2 por oxígeno (valencia de dos) significará que la molécula resultante contendrá dos átomos de hidrógeno menos y la sustitución de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH_2 por nitrógeno (valencia de tres) significará que la molécula resultante contendrá un átomo de hidrógeno menos.

Ejemplos de sustituciones heteroatómicas para los átomos de carbono incluyen la sustitución de un átomo de carbono en una cadena $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ con oxígeno o azufre para dar un éter $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o tioéter $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, la sustitución de un átomo de carbono en un grupo $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ con nitrógeno para dar un grupo nitrilo (ciano) $\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$, y la sustitución de un átomo de carbono en una cadena $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ con nitrógeno para dar una amina $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. En cada una de dichas sustituciones, debe permanecer al menos un átomo del grupo hidrocarbonado.

Si R^1 o R^2 son heterocíclicos, debe entenderse que la invención no abarca ninguna estructura de anillo inestable ni ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo del anillo adecuado. Esto se aplica también al grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido de R^3 , el grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido de R^8 y el sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido de R^{12} .

Un grupo/resto sustituyente “cicloalquilo” es un anillo hidrocarbilo saturado que contiene, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Un grupo/resto sustituyente “haloalquilo C_1-C_6 ” o “haloalcoxi C_1-C_6 ” comprenderá al menos un átomo de halógeno, p. ej., uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, ejemplos de los cuales incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi o pentafluoroetilo.

Un grupo/resto sustituyente “hidroxialquilo C_1-C_6 ” comprenderá al menos un grupo hidroxilo, p. ej., uno, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, ejemplos de los cuales incluyen $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ y $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$.

Cuando un resto o grupo químico cualquiera de la fórmula (I) se describe como opcionalmente sustituido, se apreciará que el resto o grupo puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes especificados. Se apreciará que el número y la naturaleza de los sustituyentes se selecciona para evitar combinaciones estéricamente no deseadas.

En una realización de la descripción, p es 1.

En una realización de la descripción, q es 1.

En una realización de la descripción, m es 0.

En una realización de la descripción, n es 2.

Los valores preferidos para p, q, m y n se muestran en la siguiente tabla:

p	q	m	n
1	1	0	1
1	1	0	2
0	0	1	1
0	1	1	1

R^1 es seleccionado de hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino y un grupo hidrocarbonado, preferiblemente acíclico, no aromático, C_1-C_9 , o C_1-C_6 , o C_1-C_4 , que está sustituido opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno, dos o tres átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente dichos grupos hidrocarbonados incluyen grupos alquilo y alcoxi opcionalmente sustituidos con 1 a 6, o 1 a 4, o 1 a 3, átomos de flúor.

En una realización de la descripción, R^1 se selecciona de hidrógeno, flúor, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_3 .

En otra realización, R^1 se selecciona de hidrógeno y metoxi.

R^2 es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado, preferiblemente acíclico, no aromático C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , que está opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y en donde uno, dos o tres átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente dichos grupos hidrocarbonados incluyen grupos alquilo y alquililo opcionalmente sustituidos con 1 a 6, o 1 a 4, o 1 a 3, átomos de flúor.

En una realización de la descripción, R^2 se selecciona de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 y un grupo alquínilo C_2-C_3 .

En otra realización de la descripción, R^2 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.

En otra realización, R^2 es metilo.

En un aspecto de la descripción, R^3 puede representar un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, oxo, NR^4R^5 , $-C(O)NR^6R^7$, haloalquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , o haloalcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , $-R^8$, $-OCH_2R^8$, alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_8 , o C_3-C_6 , y alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , estando el propio sustituyente alquilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de ciano, $-C(O)NR^9R^{10}$, alcoxi C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 y $-NHC(O)R^{11}$.

En particular, el R^3 puede representar un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, ciano, oxo, $-NR^4R^5$ (p. ej., dimetilamino), $-C(O)NR^6R^7$ (p. ej., dimetilaminocarbonilo), haloalquilo C_1-C_2 (p. ej., trifluorometilo), haloalcoxi C_1-C_2 (p. ej., difluorometoxi o trifluorometoxi), $-R^8$, $-OCH_2R^8$, alcoxi C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_6 (p. ej., ciclopropilo) y alquilo C_1-C_4 (p. ej., metilo, etilo, n-propilo e isopropilo), el propio sustituyente alquilo estando opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de ciano, $C(O)NR^9R^{10}$, alcoxi C_1-C_2 y $-NHC(O)R^{11}$.

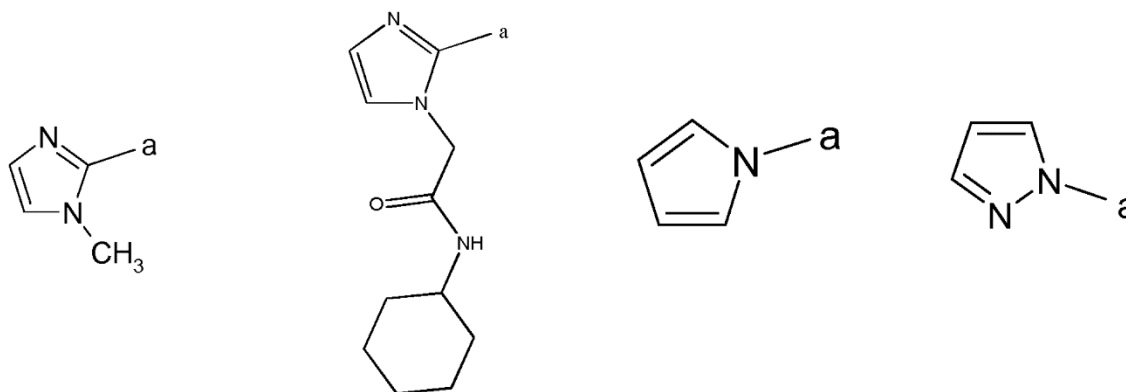
En una realización de la descripción, R^3 representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de anillo de nitrógeno y, opcionalmente, un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de oxígeno y azufre, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la memoria.

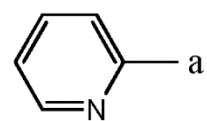
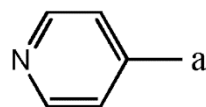
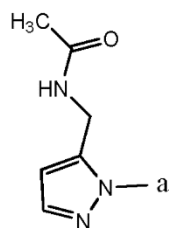
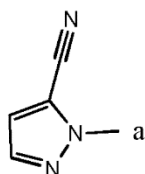
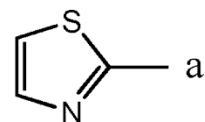
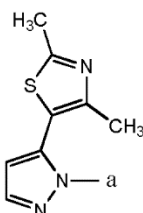
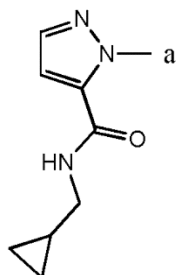
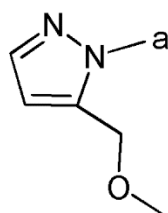
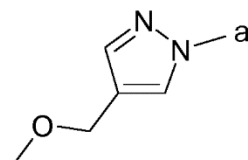
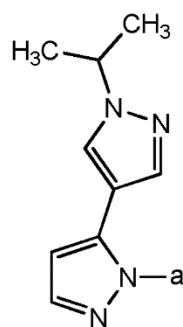
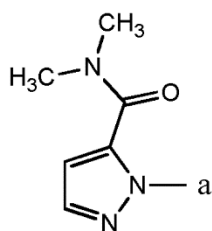
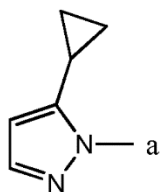
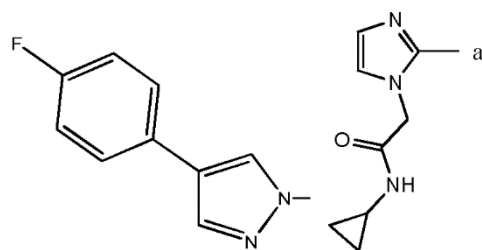
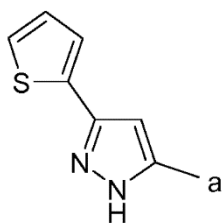
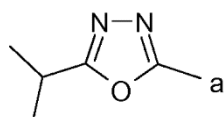
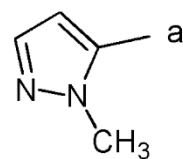
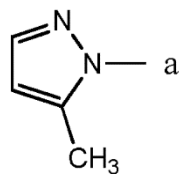
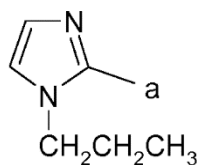
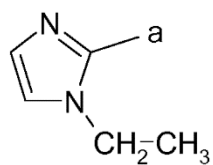
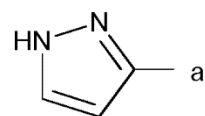
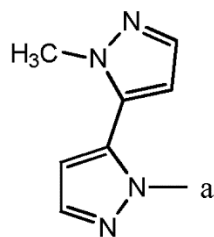
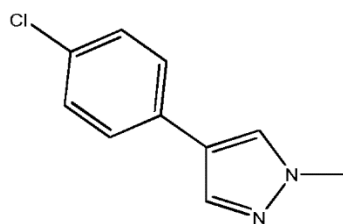
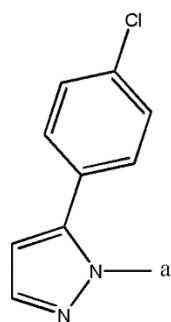
En una realización, R^3 representa pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la memoria.

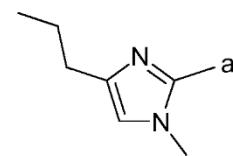
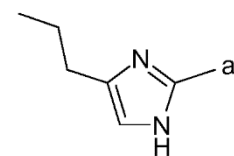
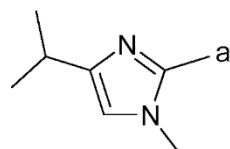
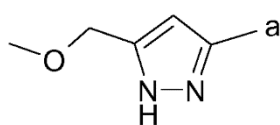
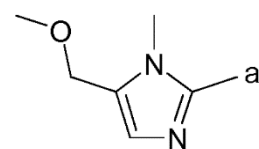
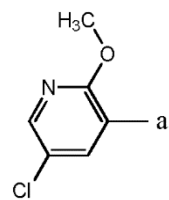
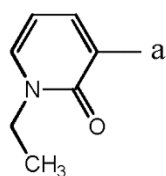
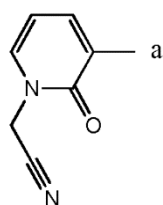
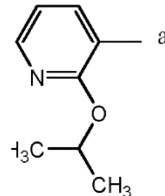
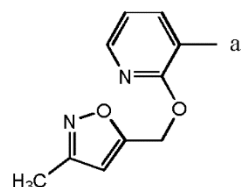
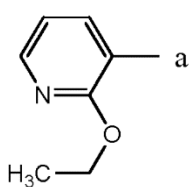
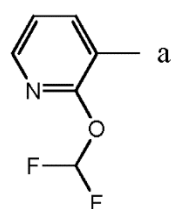
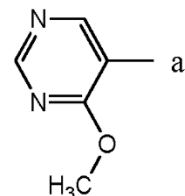
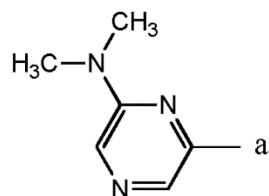
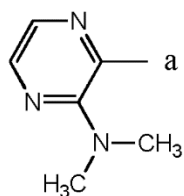
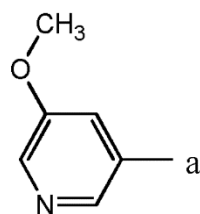
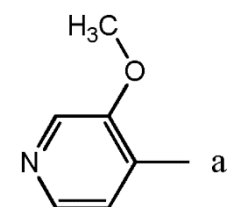
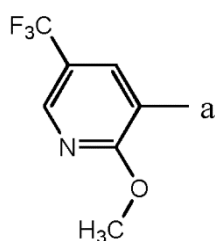
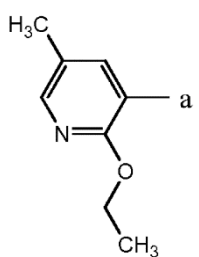
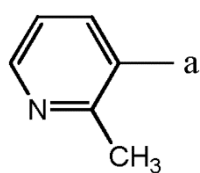
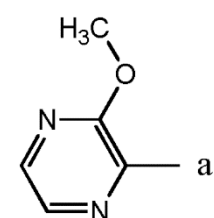
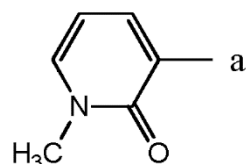
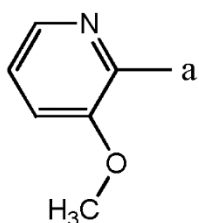
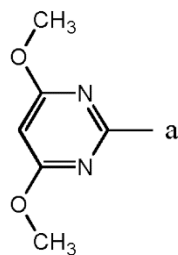
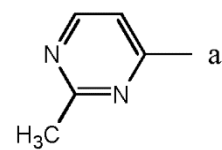
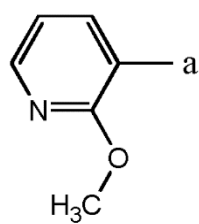
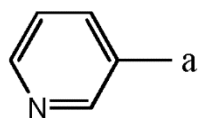
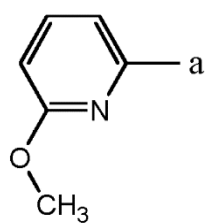
En otra realización, R^3 representa pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la memoria.

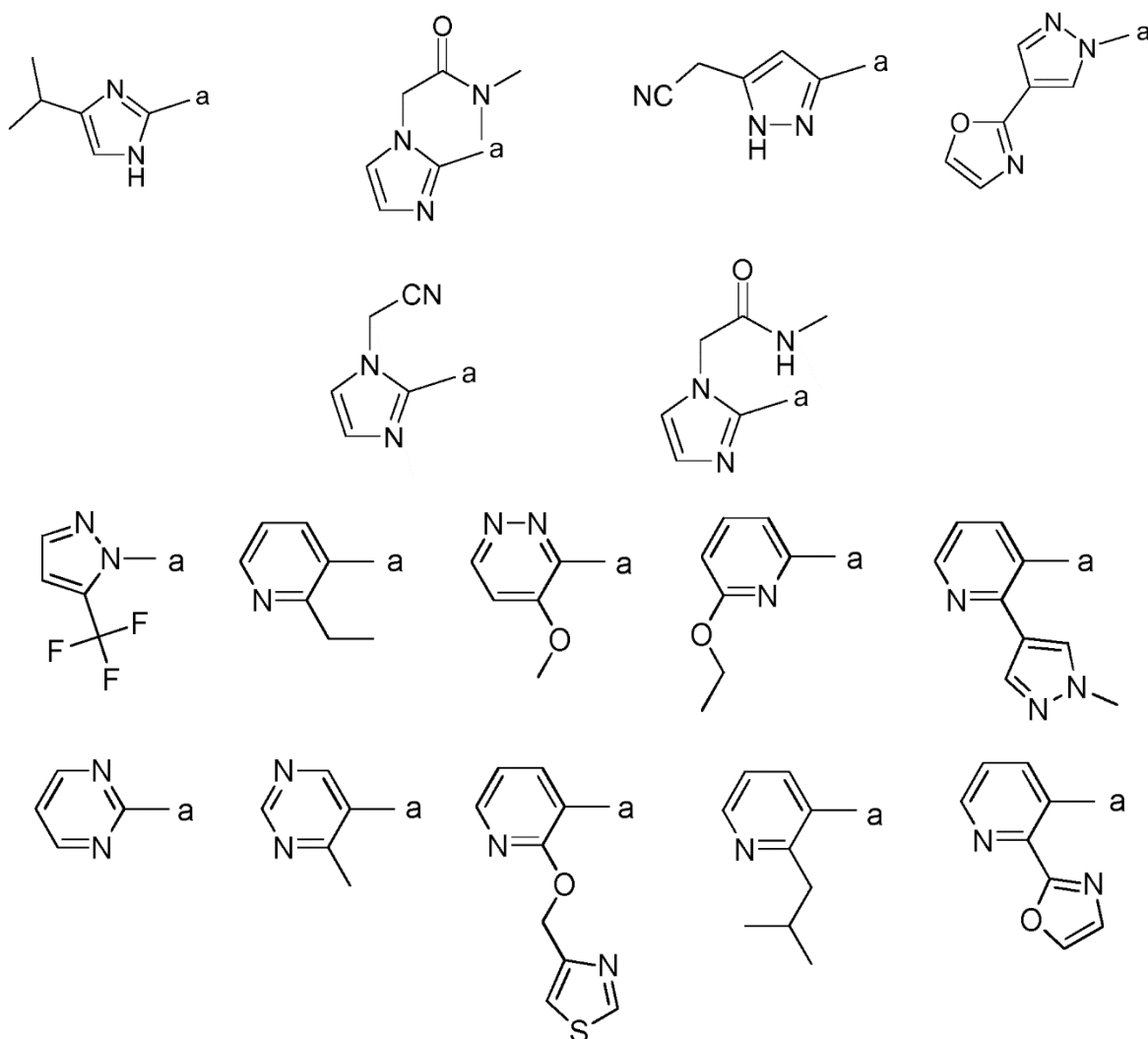
En otra realización, R^3 representa pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la memoria.

Los ejemplos específicos de sustituyentes R^3 incluyen uno o más de los siguientes sustituyentes en cualquier combinación, en donde "a" denota el punto de unión de R^3 al anillo heterocíclico que contiene nitrógeno saturado:

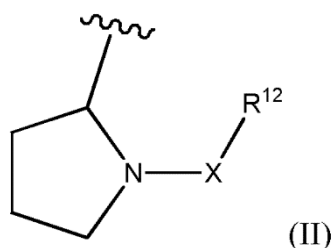








En otro aspecto de la descripción, R³ puede representar un grupo de fórmula (II)



en la que X representa un enlace, C(O), C(O)O, C(O)NR¹³ o SO₂ y R¹² representa un grupo alquilo C₁-C₆ o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros (p. ej., 3, 4, 5 o 6 a 7, 8, 9 o 10 miembros) saturado o insaturado, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alqueno C₂-C₆ o C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, haloalcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquiltio C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilsulfinilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilsulfonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilcarbonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alquilcarbonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, alcoxycarbonilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂, -N(R¹⁴)₂, -CON(R¹⁵)₂, cicloalquilo C₃-C₆ o C₃-C₅, cicloalquilo C₃-C₆ o C₃-C₅ y cicloalquilmetilo C₃-C₆ o C₃-C₅.

El sistema de anillo heterocíclico comprenderá al menos un heteroátomo en el anillo (p. ej., uno, dos, tres o cuatro heteroátomos de anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno.

Ejemplos de sistemas de anillo carbocíclico o heterocíclico de 3- a 10- miembros saturados e insaturados que pueden usarse, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej. bicíclico), en el que los dos o más anillos pueden ser fusionados,

con puente o espiro incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxadiazolilo (p. ej. 1,2,4-oxadiazolilo), tetrahidrofiirano, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, oxazolilo, tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazolilo), 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, imidazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

Los sistemas de anillo preferidos incluyen fenilo, piridinilo, oxazolilo, pirazinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tienilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirimidinilo, imidazo[1,2 a]-piridinilo, pirazolilo, tiazolilo y piperidinilo.

En una realización de la descripción, R^{12} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 5-, 6-, 7-, 8- o 9- miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente hidrocarbilo (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro o bromo), hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C_1-C_4 (p. ej. metilo o etilo), alqueno C_2-C_4 (p. ej. etenilo), haloalquilo C_1-C_2 (p. ej. difluorometilo o trifluorometilo), hidroxialquilo C_1-C_2 (p. ej. hidroximetilo), alcoxi C_1-C_4 (p. ej. metoxi o etoxi), haloalcoxi C_1-C_2 (p. ej. difluorometoxi o trifluorometoxi), alquiltio C_1-C_4 (p. ej. metiltio o etiltio), alquilsulfonilo C_1-C_4 (p. ej. metilsulfonilo o etilsulfonilo), alquilsulfonilo C_1-C_4 (p. ej. metilsulfonilo o etilsulfonilo), alquilcarbonilo C_1-C_4 (p. ej. metilcarbonilo o etilcarbonilo), alquilcarbonilo C_1-C_4 (p. ej. metilcarbonilo), alcoxycarbonilo C_1-C_4 (p. ej. metoxycarbonilo), $N(R^{14})_2$, $-CON(R^{15})_2$, cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquiloxi C_3-C_6 y cicloalquilmetilo C_3-C_6 .

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo (preferiblemente metilo) C_1-C_6 o C_1-C_4 , o C_1-C_2 , cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo) C_3-C_6 o C_3-C_5 o cicloalquilmetilo (p. ej., ciclopropilmetilo) C_3-C_6 o C_3-C_5 .

En una realización de la descripción R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_5 o cicloalquilmetilo C_3-C_5 .

En otra realización, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo o ciclopropilmetilo.

R^8 representa un grupo aromático monocíclico de 5- o 6- miembros que opcionalmente contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo aromático opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo) y alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 .

En una realización, R^8 representa un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo aromático opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de flúor, cloro y alquilo C_1-C_4 (p. ej., metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, preferiblemente metilo).

En otra realización, R^8 representa pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tienilo isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, fenilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la memoria.

En otra realización, R^8 representa un grupo aromático monocíclico de 5- o 6- miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (tal como fenilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo o oxazolilo), estando el grupo aromático opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la memoria.

R^9 , R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (preferiblemente metilo) o cicloalquilo C_3-C_6 (p. ej., ciclopropilo o ciclohexilo).

En una realización, R^9 , R^{10} y R^{11} representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, ciclopropilo o ciclohexilo.

Cada R^{13} , R^{14} y R^{15} representa, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , o C_1-C_4 , o C_1-C_2 (preferiblemente metilo).

En una realización preferida de la descripción, cumpliendo las condiciones anteriores:

m, p y q representan, cada uno, independientemente, 0 o 1;

n representa un número entero igual a 1 o 2;

R^1 se selecciona de hidrógeno y metoxi;

R^2 es hidrógeno o metilo;

R^3 representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5- o 6- miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente)

seleccionados de flúor, cloro, ciano, oxo, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁶R⁷, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, -R⁸, -OCH₂R⁸, alcoxi C₁-C₂, ciclopropilo y alquilo C₁-C₄, estando el propio sustituyente alquilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰, C₁-C₂ alcoxi y -NHC(O)R¹¹; R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo o ciclopropilmetilo; R⁸ representa un grupo aromático monocíclico de 5- o 6- miembros que contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo aromático sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente (p. ej., uno o dos sustituyentes independientemente) seleccionado de flúor, cloro y alquilo C₁-C₃; y R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, ciclopropilo o ciclohexilo.

Son compuestos de la invención:

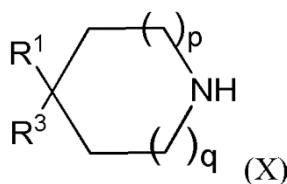
4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo, 4-(4-{1-[(ciclohexilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1H-pirrol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-propil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-(5-Isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{1-[(ciclopropilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[5-(dimetilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[5-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{5-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[5-(dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[5-(acetamidometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[3-(1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3-metoxipirazin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3-metoxipiridin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[3-(dimetilamino)pirazin-2-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[6-(dimetilamino)pirazin-2-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metoxipirimidin-5-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[2-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metoxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,

4-{4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[1-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3,6-dimetilpirazin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-(2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(metilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(dimetilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(pirimidin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metilpirimidin-5-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(2-metilpropil)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de metilo,
 4-{[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4S)-4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4R)-4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4S)-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4R)-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4S)-4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4R)-4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los mismos.

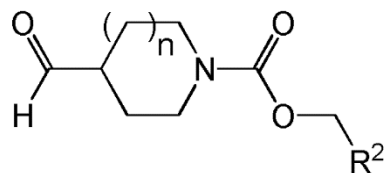
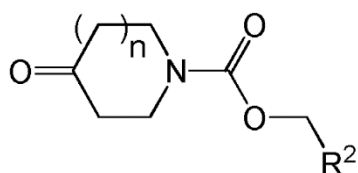
Debe observarse que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X),

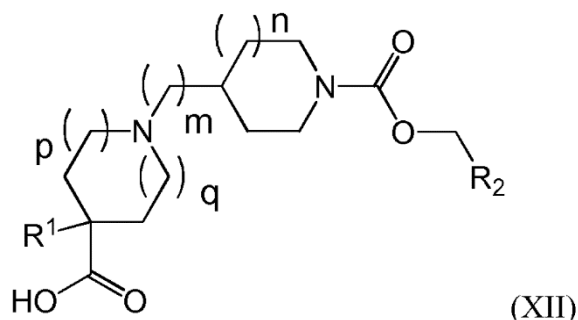


en donde p, q, R¹ y R³ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIa) o (XIb),



en donde n y R² son como se define en la fórmula (I), en condiciones de aminación reductora; o

(ii) cuando R³ representa un grupo 1,3,4-oxadiazolil-2-ilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII),



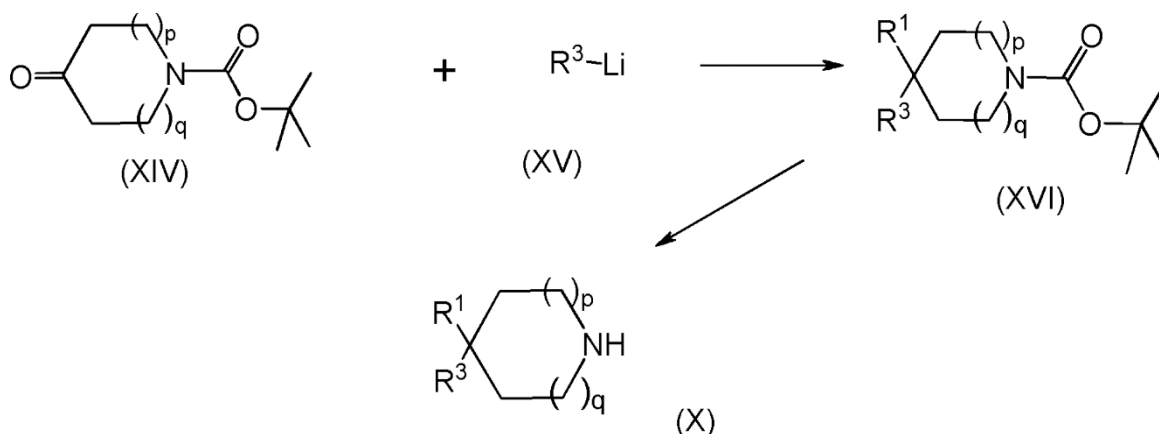
en donde m, n, p, q, R¹ y R² son como se han definido en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIII), R-C(O)-NH-NH₂, en donde R representa hidrógeno o un sustituyente R³ según se ha definido anteriormente en la presente memoria, en presencia de una base seguido de la reacción con un agente deshidratante tal como reactivo de Burgess;

y de forma opcional después llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- retirar los grupos protectores
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

En la variante de proceso (i), la reacción de aminación reductora se realiza de forma típica a temperatura ambiente utilizando un agente reductor de borohidruro tal como triacetoxi-borohidruro sódico en un disolvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético.

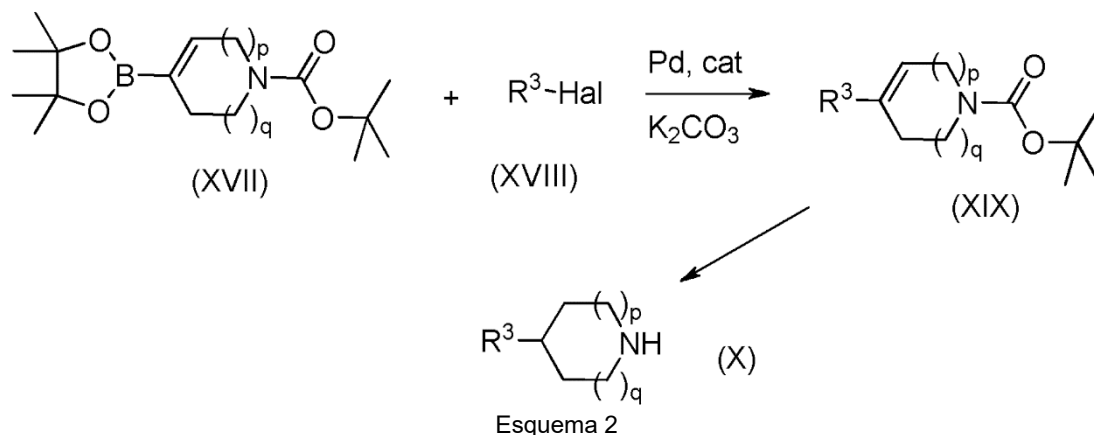
Los compuestos intermedios de fórmula (X) pueden prepararse mediante la serie de reacciones mostrada a continuación en el esquema 1.



En el esquema 1, un heterociclo R³-H (p. ej., 1-metilimidazol) se metala utilizando un reactivo tal como diisopropilamida de litio (LDA) o n-butilitio (n-BuLi) en un disolvente inerte tal como hexano o tetrahidrofurano (THF), y el intermedio resultante de fórmula (XV), R³-Li, se hace reaccionar a continuación con un compuesto de fórmula (XIV) en donde p y q son como se define en la fórmula (I), p. ej., N-Boc piperidin-4-ona, para dar un compuesto de hidroxilo (fórmula (XVI), R¹ = hidroxilo). El compuesto de hidroxilo (fórmula (XVI), R¹ = hidroxilo) se puede modificar de forma adicional del siguiente modo: (a) haciéndolo reaccionar con una base, tal como hidruro sódico, y a continuación un haluro de alquilo, tal como yodometano, en un disolvente, tal como DMF, para dar el compuesto metoxi correspondiente (fórmula (XVI), R¹ = OCH₃); o (b) haciéndolo reaccionar con un agente de fluoración tal como diethylaminosulphur trifluoride (trifluoruro de dietilaminoazufre - DAST) en un disolvente, tal como diclorometano, para dar el compuesto de flúor (fórmula (XVI), R¹ = F). El compuesto de fórmula (XVI) (R¹ = OH, OCH₃ o F) se desprotege a continuación retirando el grupo Boc utilizando un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético en diclorometano o un ácido inorgánico tal como HCl en dioxano para dar el compuesto, p. ej., piperidina sustituida, de fórmula (X).

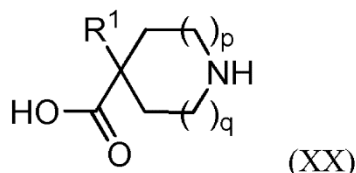
Los compuestos intermedios de fórmula (XVI) en donde R³ contiene un miembro anular N-H se pueden alquilar para dar el compuesto correspondiente en donde el átomo de hidrógeno se ha sustituido por un grupo alquilo. La etapa de alquilación se logra, de forma típica, utilizando una base tal como hidruro sódico o carbonato potásico en un disolvente inerte tal como DMF o acetonitrilo y haciendo reaccionar a continuación con un haluro de alquilo. A continuación, el compuesto alquilado de fórmula (XVI) puede desprotegerse utilizando un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico en dioxano o un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético en diclorometano para dar el compuesto de fórmula (X).

Los compuestos intermedios de fórmula (X) pueden prepararse también mediante la serie de reacciones mostrada a continuación en el esquema 2.



En el esquema 2, el éster boronado (XVII) se hace reaccionar en condiciones de reacción de Suzuki con el haluro de heteroarilo de fórmula (XVIII) (p. ej., bromuro o yoduro) para dar el intermediario protegido con Boc de fórmula (XIX). La reacción se lleva a cabo de forma típica en presencia de un catalizador de paladio, tal como PdCl₂(DPPF) (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II)) o Pd(Amphos)₂ (bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)-fosfina)dicloropaladio (II)) y una base, tal como carbonato potásico, en un disolvente polar, tal como dioxano acuoso. El compuesto intermedio de fórmula (XIX) se puede hidrogenar utilizando hidrógeno y un catalizador, tal como paladio sobre carbono, antes de la desprotección mediante tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico para dar el compuesto de fórmula (X).

Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XIa) o (XI b) con un compuesto de fórmula (XX):



en condiciones de aminación reductora como se ha descrito anteriormente en relación con la variante de proceso (i).

En una secuencia alternativa de reacciones, un éster (p. ej., el éster etílico) del ácido carboxílico de fórmula (XX) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula (XIa) o (XI b) en presencia de cianoborohidruro de sodio en combinación con cloruro de cinc o triacetoxiborohidruro sódico en combinación con isopropóxido de titanio para dar un compuesto intermedio de tipo éster (no mostrado) que se hidroliza a continuación selectivamente en condiciones suaves utilizando hidróxido de litio o hidróxido sódico para dar el compuesto de fórmula (XII).

En la variante de proceso (ii), en una etapa inicial, se hace reaccionar un compuesto intermedio de fórmula (XII) con un compuesto de fórmula (XIII), R-C(O)-NH-NH₂, en presencia de un reactivo adecuado para favorecer la formación de un enlace amida para dar un producto intermedio que experimenta una ciclodeshidratación en presencia de un agente deshidratante tal como reactivo de Burgess (N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo) para producir el oxadiazol.

Los ejemplos de reactivos adecuados para favorecer la formación de un enlace amida incluyen 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan y col., *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 1067), 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (denominada en la presente memoria EDC o ED AC) (Sheehan y col., *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 2525), agentes de acoplamiento basados en uronio tales como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y agentes de acoplamiento basados en fosfonio tales como hexafluorofosfato de 1-benzo-triazoliloxitris-(pirrolidino)fosfonio (PyBOP) (Castro y col., *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodiimida se usan de forma ventajosa junto con 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (L. A. Carpino, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1993, 115, 4397) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig y col., *Chem. Ber.*, 103, 708, 2024-2034). Un agente de acoplamiento de amida preferido es HATU.

La reacción de acoplamiento de amida se lleva a cabo de forma típica en un disolvente no prótico y no acuoso tal como acetonitrilo, dioxano, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, o en un disolvente acuoso de manera opcional junto con uno o más disolventes auxiliares miscibles. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o, cuando los reactivos son menos reactivos, a una temperatura

adecuadamente elevada, por ejemplo, una temperatura de hasta aproximadamente 100 °C, p. ej., de 50 °C a 80 °C. La reacción se puede llevar a cabo de forma opcional en presencia de una base no interferente, por ejemplo, una amina terciaria tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

Como alternativa, puede usarse un derivado reactivo del ácido carboxílico de fórmula (XII), p. ej., un anhídrido o cloruro de ácido. El cloruro de ácido se hace reaccionar de forma típica con el compuesto de fórmula (XIII), $R-C(O)NHNH_2$, en presencia de una base tal como bicarbonato sódico. El cloruro de ácido se puede preparar utilizando métodos estándar, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida.

Los compuestos de las fórmulas (XIa), (XIb), (XIII), (XIV), (XV), (XVII), (XVIII) y (XX) están disponibles comercialmente, son bien conocidos en la bibliografía o pueden prepararse utilizando técnicas conocidas.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención puede ser necesario proteger determinados grupos funcionales tales como grupos fenol, hidroxilo o amino en los reactivos mediante grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede implicar, en una etapa adecuada, la eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en "Protective groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley interscience (1999).

Los compuestos de fórmula (I) anteriores pueden ser transformados en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, bencenosulfonato (besilato), sacarina (p. ej., monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propanoato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato), metanosulfonato o sal *p*-toluenesulfonato.

En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden llevar uno o más marcadores radioactivos. Dichos marcadores radioactivos se pueden introducir utilizando reactivos que contienen marcadores radioactivos en la síntesis de los compuestos de fórmula (I), o pueden introducirse mediante acoplamiento de los compuestos de fórmula (I) a restos quelantes capaces de unirse a un átomo de metal radioactivo. Dichas versiones con marcado radioactivo de los compuestos pueden usarse, por ejemplo, en estudios diagnósticos de formación de imágenes.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden estar en forma de hidratos o solvatos que forman un aspecto de la presente invención. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, incluidos, aunque no de forma limitativa, disolventes alcohólicos, p. ej., metanol, etanol o isopropanol.

Cuando los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas, se entenderá que la invención abarca el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluidos atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluidos racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son especialmente deseadas.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como sustancias farmacéuticas, especialmente como agonistas del receptor M4, por lo que pueden utilizarse en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, trastornos bipolares, incluidos el bipolar I y II, manía bipolar y depresión bipolar, trastornos cognitivos (tales como demencia y dificultades del aprendizaje), trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia temprana, la niñez o la adolescencia (p. ej., trastorno de déficit de atención y trastornos de la conducta disruptivos), dolor (p. ej., dolor neuropático), trastornos neurodegenerativos (p. ej., enfermedad de Alzheimer), abuso de drogas (tales como el abuso de la cocaína) y autismo.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria para usar en terapia, especialmente para el tratamiento de condiciones cuyo desarrollo o síntomas están ligados a la actividad del receptor M4.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria para la preparación de un medicamento para el tratamiento de condiciones cuyo desarrollo o síntomas están ligados a la actividad del receptor M4.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis" salvo que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

Se espera que la profilaxis sea especialmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio anterior de, o que se considera tienen mayor riesgo de padecer, el trastorno o la condición en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar un trastorno o condición concreta generalmente incluyen quienes tienen una historia familiar del

trastorno o condición, o quienes han sido identificados mediante pruebas o análisis genéticos como especialmente susceptibles a desarrollar el trastorno o condición o aquellos en fase prodrómica de un trastorno.

En particular, los compuestos de la invención (incluidas sales farmacéuticamente aceptables) pueden utilizarse en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno esquizoafectivo (p. ej., voces o alucinaciones), trastornos cognitivos (tales como demencia y dificultades del aprendizaje), dolor (tal como el dolor neuropático), abuso de drogas (tal como el abuso de la cocaína) y trastornos bipolares.

La descripción también proporciona un método para tratar al menos un síntoma o condición asociada con la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastornos bipolares, incluidos el trastorno bipolar I y II, manía bipolar y depresión bipolar, trastornos cognitivos (tales como demencia y dificultades del aprendizaje), trastornos habitualmente diagnosticados por primera vez en la infancia temprana, la niñez, o la adolescencia (p. ej., trastorno de déficit de atención y trastornos de la conducta disruptivos), dolor (p. ej. dolor neuropático), trastornos neurodegenerativos (p. ej. enfermedad de Alzheimer), abuso de drogas (tal como abuso de la cocaína) y autismo que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se ha definido anteriormente en la presente memoria.

Dichos síntomas y condiciones incluyen, aunque no de forma limitativa, ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un trastorno de la alimentación, un síntoma afectivo, un síntoma del estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo o positivo comúnmente asociado con la psicosis y trastornos neurodegenerativos.

Para los usos terapéuticos arriba mencionados, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede estar en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 gramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). De forma alternativa, si el compuesto se administra por vía oral, la dosificación diaria del compuesto de la invención puede estar en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$).

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse por sí solos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se ha definido anteriormente en la presente memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se ha definido anteriormente en la presente memoria con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Los adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la invención son los habitualmente utilizados en el campo de la formulación farmacéutica, e incluyen, aunque no de forma limitativa, azúcares, alcoholes de azúcar, almidones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humana, sustancias tamponadoras, tales como grupos fosfato, glicerina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, hidrógenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. Se prefiere la administración oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener adyuvantes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales cualesquiera. El término parenteral en la presente memoria incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinoval, intrastemal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de un preparado inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. La suspensión se puede formular según técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los

diluyentes y disolventes aceptables que pueden emplearse se hallan el manitol, el agua, la solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite suave y fijo, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de sustancias inyectables, como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga tal como el descrito en la farmacopea helvética o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluidas, aunque no de forma limitativa, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos y suspensiones y soluciones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de las pastillas para uso oral, los vehículos que se utilizan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden, de forma típica, agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden administrarse en forma de supositorios de administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto liberando el ingrediente activo. Dichos materiales incluyen, aunque no de forma limitativa, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, utilizando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá de 0,05 a 99 %p (tanto por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 % a 80 %p, aún más preferiblemente de 0,10 a 70 %p y, aún más preferiblemente, de 0,10 a 50 %p, de ingrediente activo, siendo todos los porcentajes en peso con respecto a la composición total.

Los compuestos de la invención (esto es, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse junto con otros compuestos usados para el tratamiento de las condiciones anteriores.

Por lo tanto, la invención se refiere además a terapias combinadas en donde un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención se administra con otro agente o agentes terapéuticos para el tratamiento de una o más de las condiciones anteriormente indicadas. Dichos agentes terapéuticos pueden seleccionarse de los siguientes:

(i) **antidepresivos** tales como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonán, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robalzotán, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromafina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(ii) **antipsicóticos** incluidos, por ejemplo, quetiapina, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiacina, fenilbutylpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(iii) **ansiolíticos** incluidos, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos. Los ansiolíticos ilustrativos incluyen adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonacepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diacepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, y zolacepam; y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(iv) **anticonvulsivos** incluidos, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrigina, y gabapentina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(v) **terapias para el Alzheimer** incluidos, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(vi) **terapias para el dolor neuropático** incluidos, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, y pregablina, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(vii) **terapias para el dolor nociceptivo** tales como, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenaco, loxoprofeno, naproxeno, y paracetamol, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos;

(viii) **estabilizadores del estado de ánimo** incluido, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, y verapamilo, y equivalentes e isómero(s) y/o metabolito(s) farmacéuticamente activos de los mismos; y

(ix) agonistas del nicotínico alfa 7 tales como, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616, y WO 2004/019947.

Dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito en la presente memoria y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de intervalos de dosificación aprobados y/o la dosificación tal como se describe en la publicación de referencia.

En otro aspecto la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo para el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos cognitivos o dolor) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria y uno o más agentes seleccionados de carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

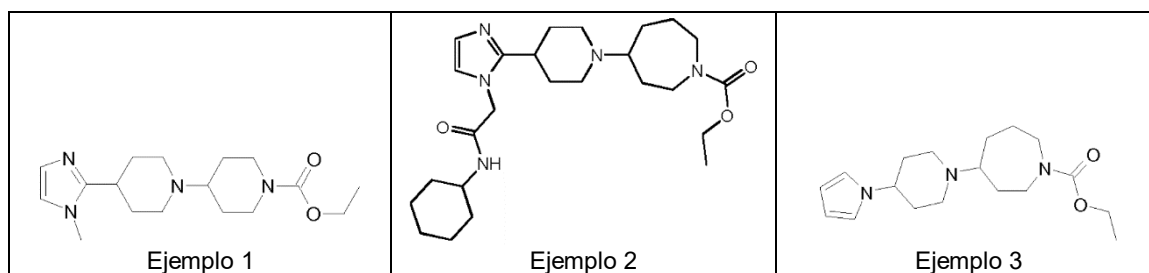
La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, un preparado de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, para su uso simultáneo, secuencial o por separado en terapia.

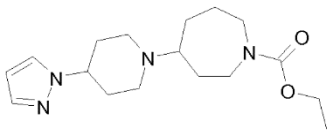
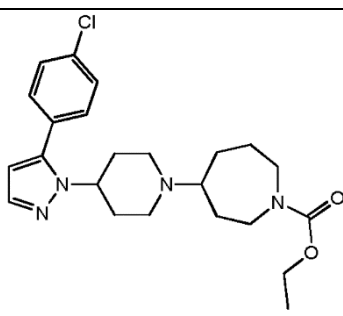
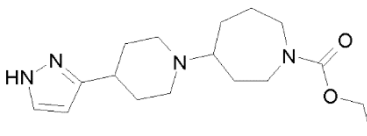
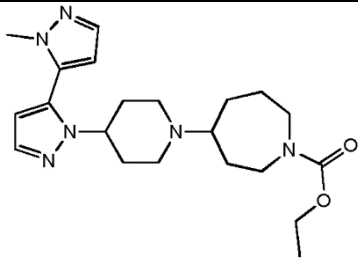
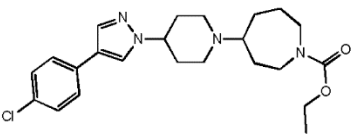
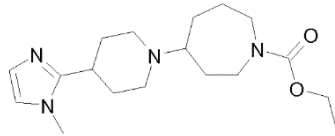
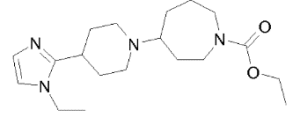
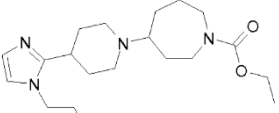
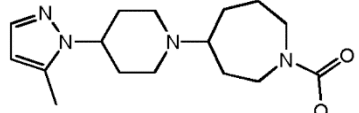
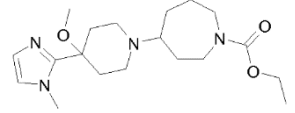
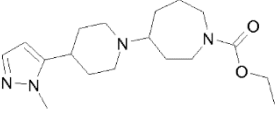
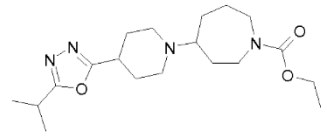
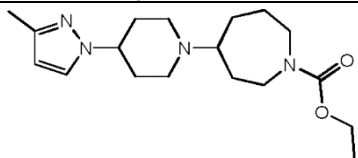
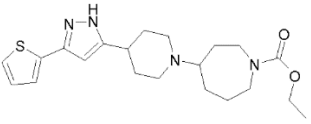
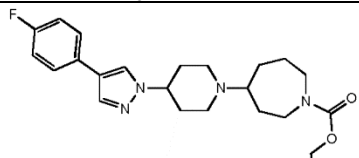
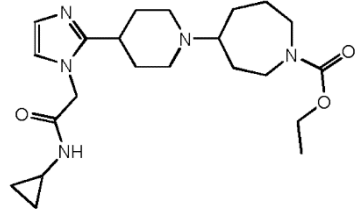
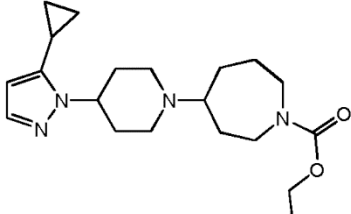
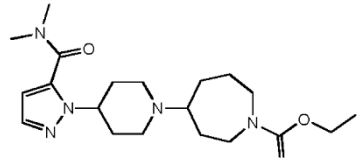
En otro aspecto, la invención también proporciona un kit que comprende una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido anteriormente en la presente memoria, y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, para su administración simultánea, secuencial o por separado en terapia.

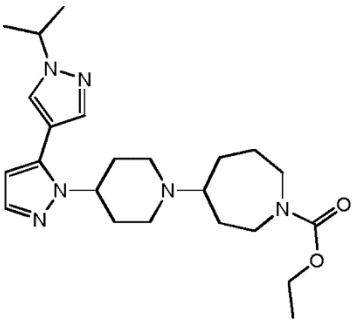
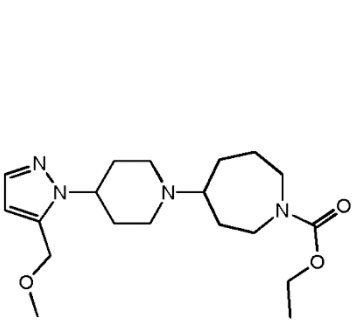
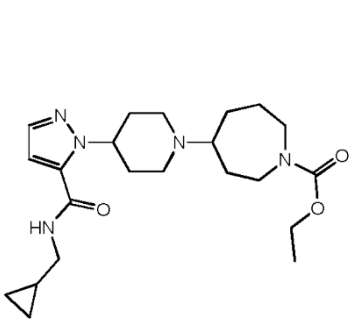
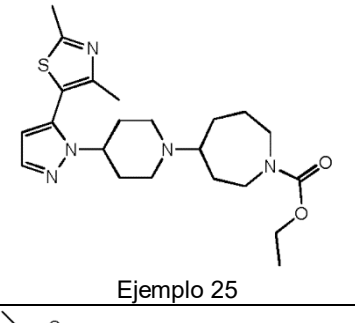
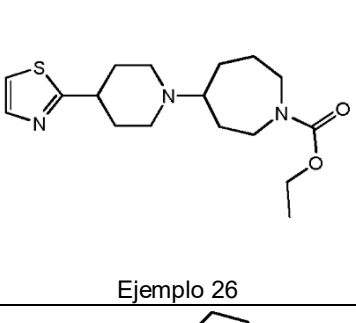
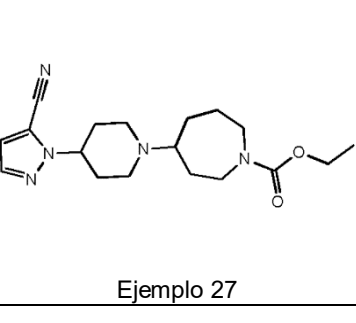
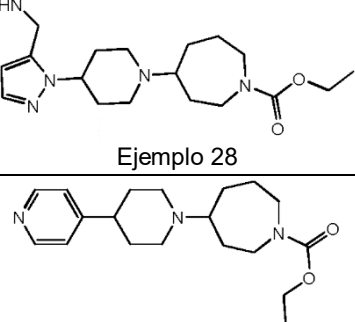
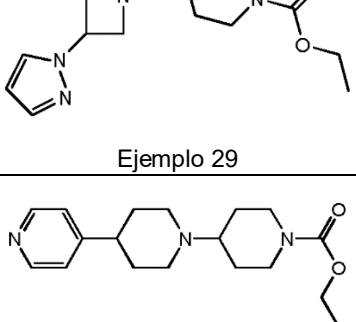
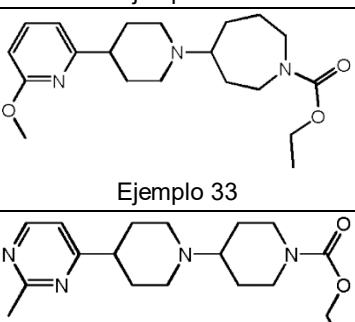
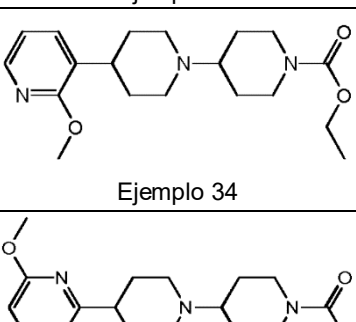
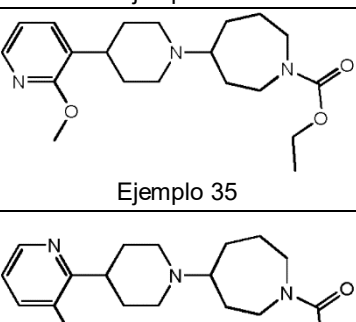
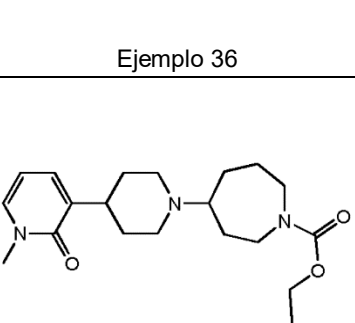
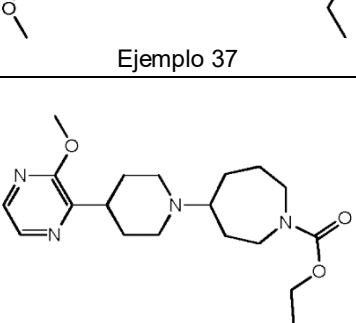
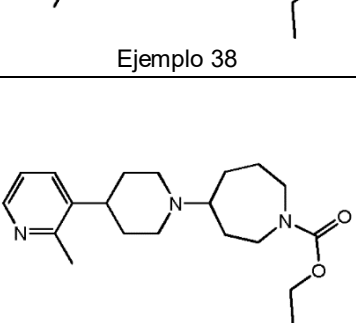
Ejemplos 1 a 86

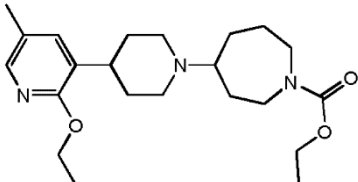
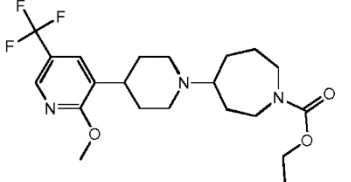
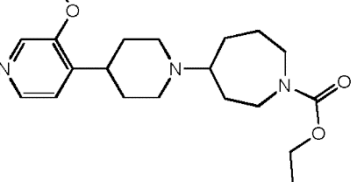
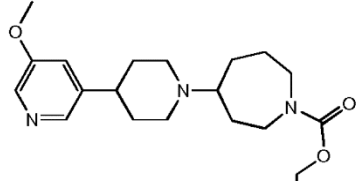
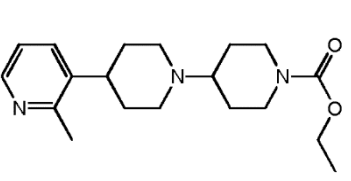
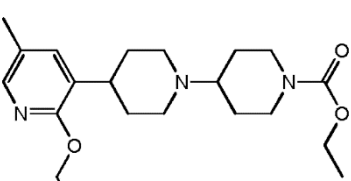
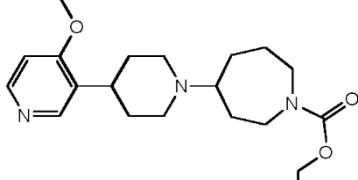
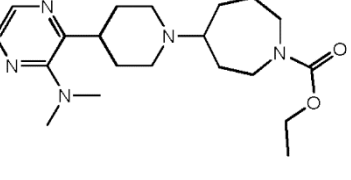
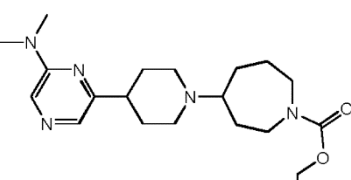
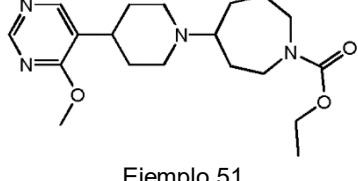
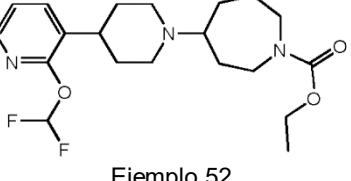
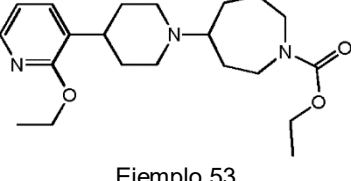
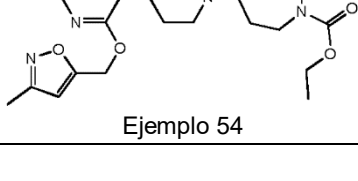
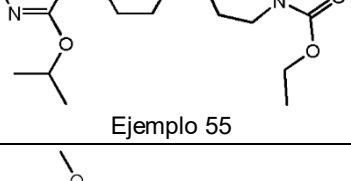
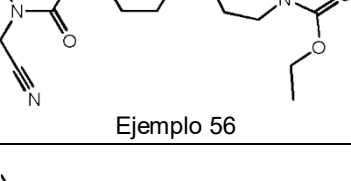
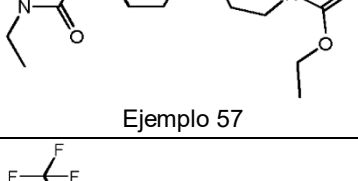
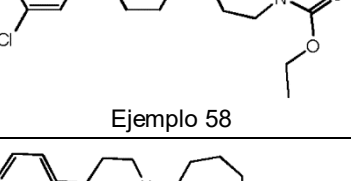
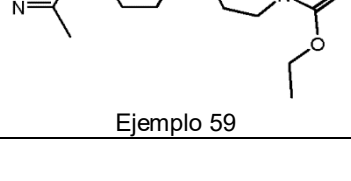
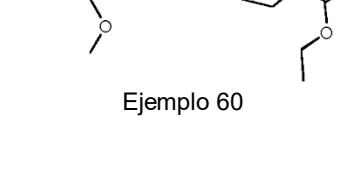
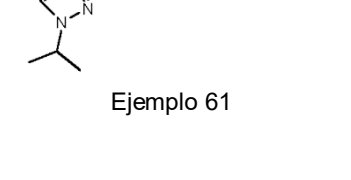
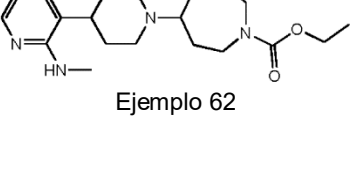
Se han preparado los compuestos de los ejemplos 1 a 86 mostrados a continuación en la tabla 1. Sus propiedades de RMN y LCMS y los métodos usados para prepararlos se indican en la tabla 2.

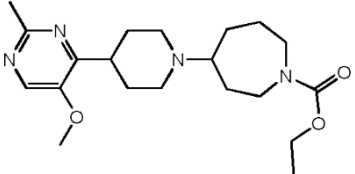
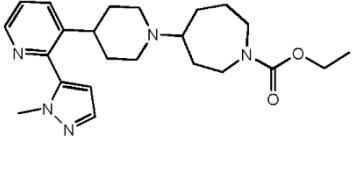
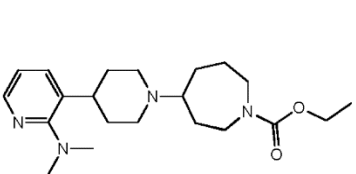
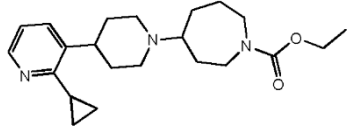
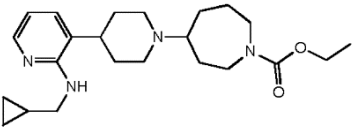
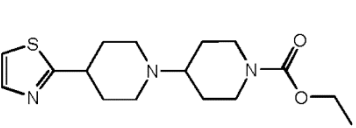
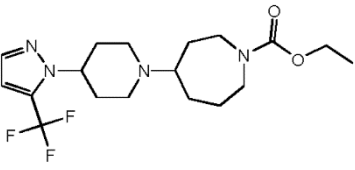
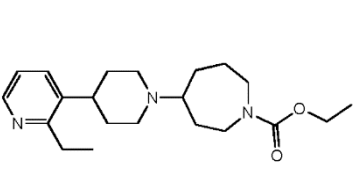
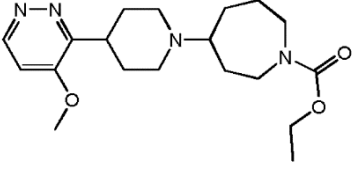
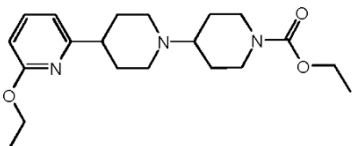
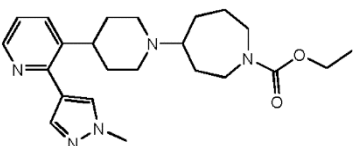
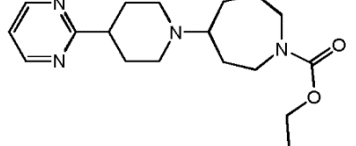
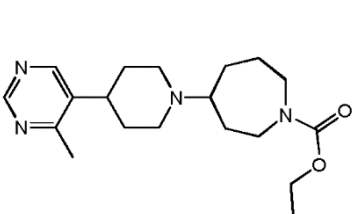
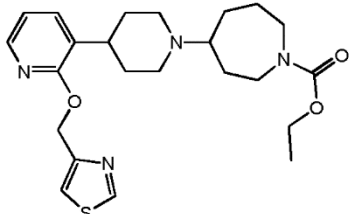
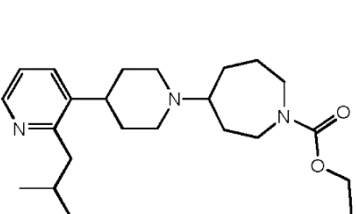
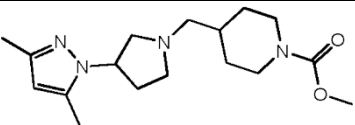
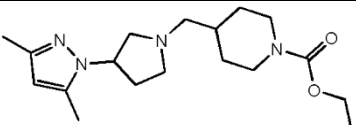
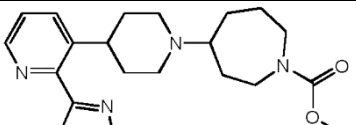
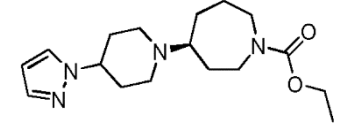
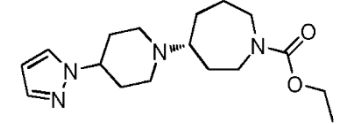
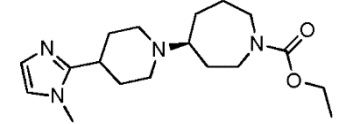
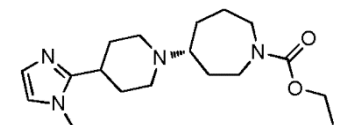
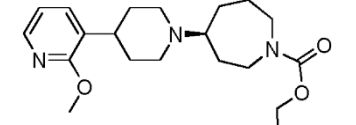
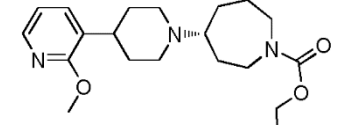
Tabla 1



 Ejemplo 4	 Ejemplo 5	 Ejemplo 6
 Ejemplo 7	 Ejemplo 8	 Ejemplo 9
 Ejemplo 10	 Ejemplo 11	 Ejemplo 12
 Ejemplo 13	 Ejemplo 14	 Ejemplo 15
 Ejemplo 16	 Ejemplo 17	 Ejemplo 18
 Ejemplo 19	 Ejemplo 20	 Ejemplo 21

 Ejemplo 22	 Ejemplo 23	 Ejemplo 24
 Ejemplo 25	 Ejemplo 26	 Ejemplo 27
 Ejemplo 28	 Ejemplo 29	
 Ejemplo 30	 Ejemplo 31	 Ejemplo 32
 Ejemplo 33	 Ejemplo 34	 Ejemplo 35
 Ejemplo 36	 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 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	Ejemplo 83
		
Ejemplo 84	Ejemplo 85	Ejemplo 86

Procedimientos generales

- 5 En donde no se incluya ruta preparativa alguna, el producto intermedio pertinente se comercializa. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional.

Temperatura ambiente (ta) se refiere a aproximadamente 20-27 °C.

Las reacciones mediadas por microondas se llevaron a cabo en reactores de microondas Biotage Initiator o CEM Discover.

Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz en un instrumento o bien Bruker o bien Jeol. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir, valores (δ). Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, a = ancho, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, quint = quintuplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, qd = cuartete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, ddt = doblete de doblete de tripletes, m = multiplete. Las constantes de acoplamiento se indican como valores J, medidos en Hz.

La espectrometría de masas se llevó a cabo con espectrómetros Shimadzu LC-2010 EV, Waters ZQ-2000, UPLC-Mass SQD-3100 o Applied Biosystem API-2000 o espectrómetro de masas cuadrupolo único Waters SQD utilizando ionización a presión atmosférica.

Los compuestos se purificaron utilizando cromatografía en fase normal sobre sílice o alúmina, o mediante métodos de cromatografía de fase inversa, utilizando cartuchos de extracción en fase sólida Biotage o Isolute KPNH, SCX y SCX 2.

La HPLC preparativa se realizó 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 (que contenía cada uno ácido fórmico a 0,1 %); gradiente MeCN 5 % en 0,1 HCOOH en agua (30 s), de 5 % a 40 % (durante 7 min) y después MeCN 95 % en 0,1 HCOOH en agua (1 min) a continuación MeCN 5 % en HCOOH 0,1 en agua (1,5 min) a 28 ml/min; o realizada utilizando un sistema Agilent Technologies 1100 o un sistema Waters FractionLynx, de forma típica utilizando columnas C18 Waters 19 mm de di x 200 mm de largo tales como materiales XBridge o SunFire 5 ppm a temperatura ambiente. Las fases móviles de forma típica consistían en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía ácido fórmico 0,1 % o amoníaco 0,1 %.

Abreviaturas

acac	=	acetilacetato
BINAP	=	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BOC	=	N- <i>tert</i> -butoxicarbonilo
Reactivo de Burgess	=	N-(trietilamoniosulfonil)carbamato de metilo
t-BuX-Phos	=	2-Di- <i>tert</i> -butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo
d	=	día(s)
dba	=	dibencilidenacetona
dppf	=	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
dppp	=	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
DBU	=	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	=	dicloroetano
DCM	=	diclorometano
DIPEA	=	diisopropiletilamina
DMF	=	dimetilformamida
DMSO	=	dimetilsulfóxido
EDAC	=	hidrocloruro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
ES	=	ionización por electrospray
Et	=	etilo
EtOAc	=	acetato de etilo
h	=	hora(s)
Catalizador de Hermann	=	<i>trans</i> -Di-(μ-acetato)bis[o-(di- <i>o</i> -tolilfosfina)bencil]dipaladio (II)
HATU	=	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOBt	=	hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
HPLC	=	cromatografía de líquidos de alta resolución
LC	=	cromatografía de líquidos
Me	=	metilo
MeCN	=	acetonitrilo
min	=	minuto(s)
mm	=	milímetro
MsCl	=	Cloruro de metanesulfonilo
MS	=	espectrometría de masas
NMP	=	N-metil-2-pirrolidona
RMN	=	resonancia magnética nuclear
Ph	=	fenilo
ta	=	temperatura ambiente

sat.	= saturado
s	= segundo
sol.	= solución
STAB	= triacetoxiborohidruro sódico
TBAB	= bromuro de tetra-n-butilamonio
TBAI	= yoduro de tetra-n-butilamonio
TEA	= trietilamina
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano
TFC	= cromatografía de capa fina

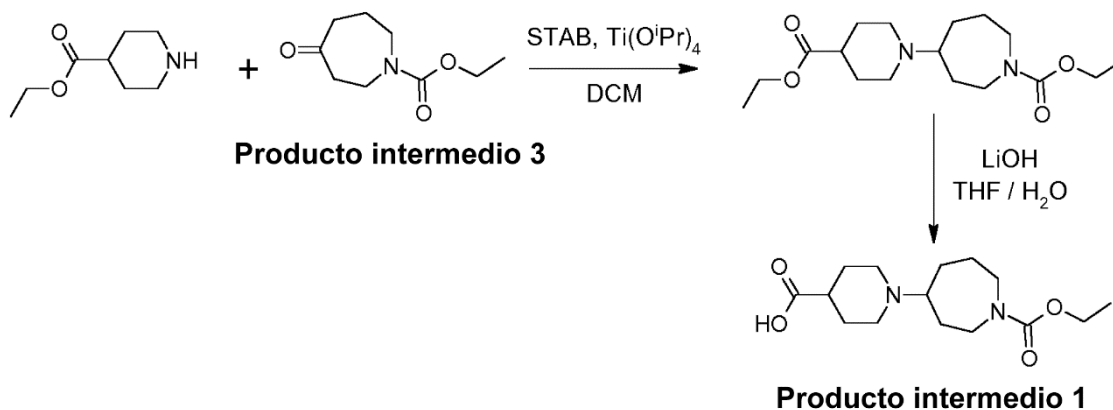
Los prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *terc*- tienen sus significados habituales: normal, secundario, *iso* y terciario.

Síntesis de productos intermedios:

5

Producto intermedio 1:

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



10

Se disolvió isonipecotato de etilo (2,54 g, 2,50 ml, 16,2 mmol) y éster etílico de ácido 4-oxoazepan-1-carboxílico (3,00 g, 16,2 mmol) en DCM (100 ml) a *ta* y se añadió isopropóxido de titanio (5,07 g, 5,40 ml, 17,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 1 h. Se añadió STAB (13,7 g, 32,4 mmol) y ácido acético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a *ta* durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se desactivó 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 un parche de tierra de diatomeas (comercializada con la marca "Celite"). El producto filtrado se lavó con sol. sat. de NaHCO₃, sol. sat. de NaCl y se desecó sobre MgSC₄. Los disolventes se retiraron *al 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 min, gradiente de 2 % a 4 % de MeOH en DCM]) para dar 4-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (2,56 g, 48 %) en forma de un aceite amarillo pálido. **MS:** *m/z* 327 (M+H)⁺ (ES⁺)

15

20

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,17 (t, *J*=7,07 Hz, 6 H) 1,27 - 1,61 (m, 3 H) 1,76 (m, *J*=11,10 Hz, 5 H) 2,10 - 2,45 (m, 4 H) 2,58 - 2,76 (m, 2 H) 3,08 - 3,25 (m, 2 H) 3,30 - 3,35 (m, 2 H) 3,38 - 3,51 (m, 2 H) 3,91 - 4,10 (m, 4 H)

25

Se disolvió 4-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (1,10 g, 3,4 mmol) en THE (60 ml) a *ta* y se añadió sol. de LiOH 1M. (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 5 d. El pH se ajustó cuidadosamente a pH 6 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, los disolventes se retiraron *al vacío* para dar ácido 1-(1-(etoxicarbonil)azepan-4-il)piperidina-4-carboxílico (1,5 g) como un aceite amarillo pálido viscoso, **producto intermediario 1**, que se usó bruto en reacciones posteriores.

30

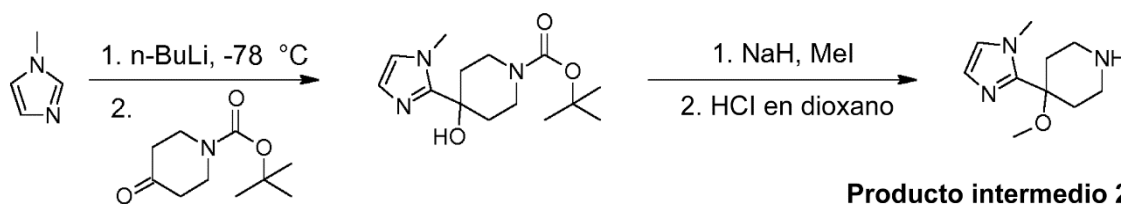
MS: *m/z* 299 (M+H)⁺ (ES⁺)

RMN ¹H: (400 MHz, CD₃OD) δ 1,22 - 1,32 (m, 3H), 1,60-2,38 (m, 11H), 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), OH protón no observado

35

Producto intermedio 2:

Preparación de 4 metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina



1-metil imidazol (6,0 g, 73,0 mmol) se disolvió en THF (100 ml) a ta y la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente n-BuLi en hexano (45,4 ml, 73,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 40 °C y se agitó durante 4 h, a continuación se enfrió a -78 °C. Se añadió 4-oxopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,56 g, 73,0 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 40 °C y se agitó durante 10 h, a continuación se templó con agua (50 ml). La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (150 ml), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se desecaron (Na₂SO₄). Los disolventes se retiraron *al vacío*, y el residuo se lavó con metanol dando 4-hidroxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (14,0 g, 68,1 %) como sólido que se usó en bruto en la reacción posterior.

MS: m/z 282 (M+H)⁺ (ES⁺)

Se disolvió una parte de 4-hidroxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,0 g, 10,6 mmol) en DMF (50 ml) a ta y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió NaH (0,64 g, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se añadió yodometano (1,8 g, 128 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 30 °C y se agitó durante 10 h, a continuación se desactivó con agua (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), y las capas orgánicas se combinaron y se desecaron (Na₂SO₄). Los disolventes se retiraron *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal, sílice, 60-120 de malla, gradiente 0 % a 50 % de EtOAc en Hexano) para dar 4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 41,3 %) como un sólido.

MS: m/z 296 (M+H)⁺ (ES⁺).

RMN ¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,40 (s, 9H), 1,87 - 1,94 (m, 2H), 1,97 - 2,06 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 3,60 - 3,66 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 7,13 (s, 1H).

4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 3,3 mmol) se disolvió en 1,4 dioxano (30 ml) a ta y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente HCl en dioxano (15 ml, sol. 3 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, los disolventes se retiraron *al vacío*, y el residuo se purificó por trituración a partir de pentano (10 ml) y éter dietílico (10 ml) proporcionando el 4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina, **producto intermedio 2**, (0,80 g, 94,1 %) en forma de sólido.

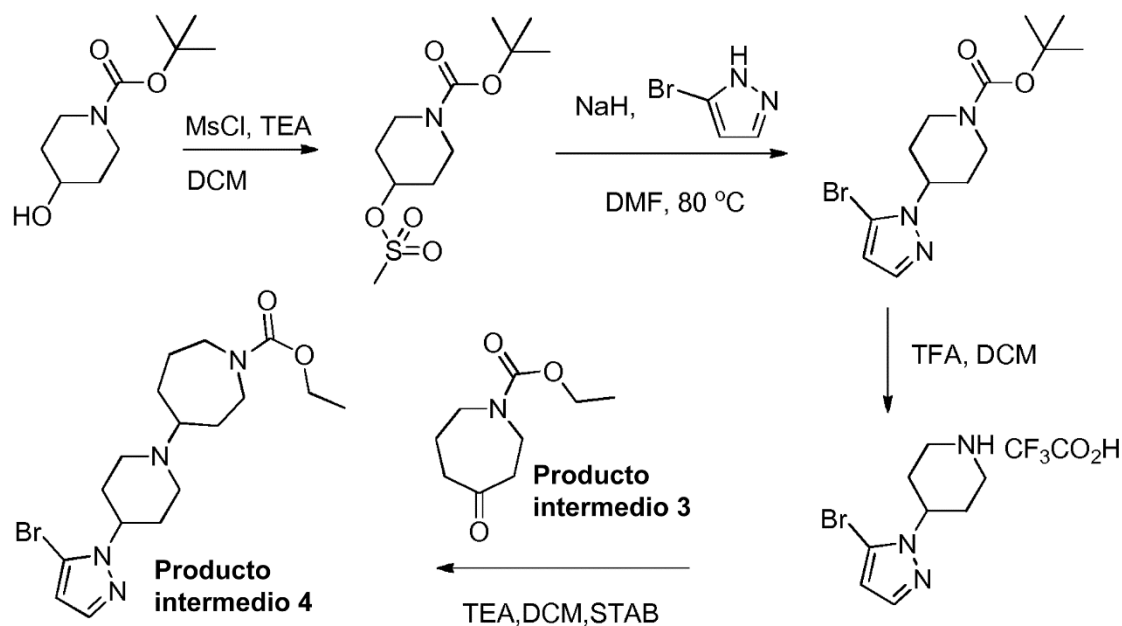
MS: 196 [M+H]⁺.

Producto intermedio 3

Éster etílico de ácido 4-Oxoazepan-1-carboxílico disponible comercialmente, CAS: 56515-89-0.

Producto intermedio 4

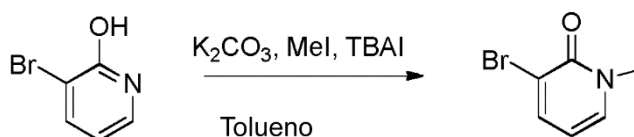
Preparación de 4-[4-(5-bromo-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo



Como se describe a continuación en el procedimiento general sintético, ruta q.

5 Producto intermedio 5

Preparación de 3-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona



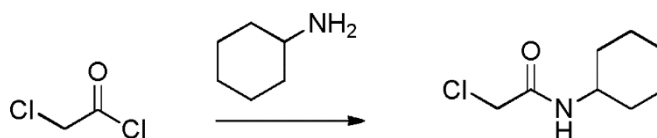
Producto intermedio 5

Se añadió yoduro de metilo (1,5 ml, 24,14 mmol) a una suspensión de carbonato potásico (1.668 mg, 12,07 mmol), TBAI (89 mg, 0,24 mmol) y 3-bromopiridin-2-ol (420 mg, 2,414 mmol) en tolueno (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 17 horas. La mezcla se repartió entre DCM y agua y los extractos combinados se desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de sílice, eluido con 0-70 % de gasolina/acetato de etilo proporcionando 3-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona, **producto intermedio 5** (390 mg, 86 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,50 (s, 3 H) 6,17 (t, *J*=7,07 Hz, 1 H) 7,78 (dd, *J*= 6,82, 1,77 Hz, 1 H) 7,90 (dd, *J*=7,33, 1,77 Hz, 1 H)

Producto intermedio 6

Preparación de 2-cloro-N-ciclohexilacetamida



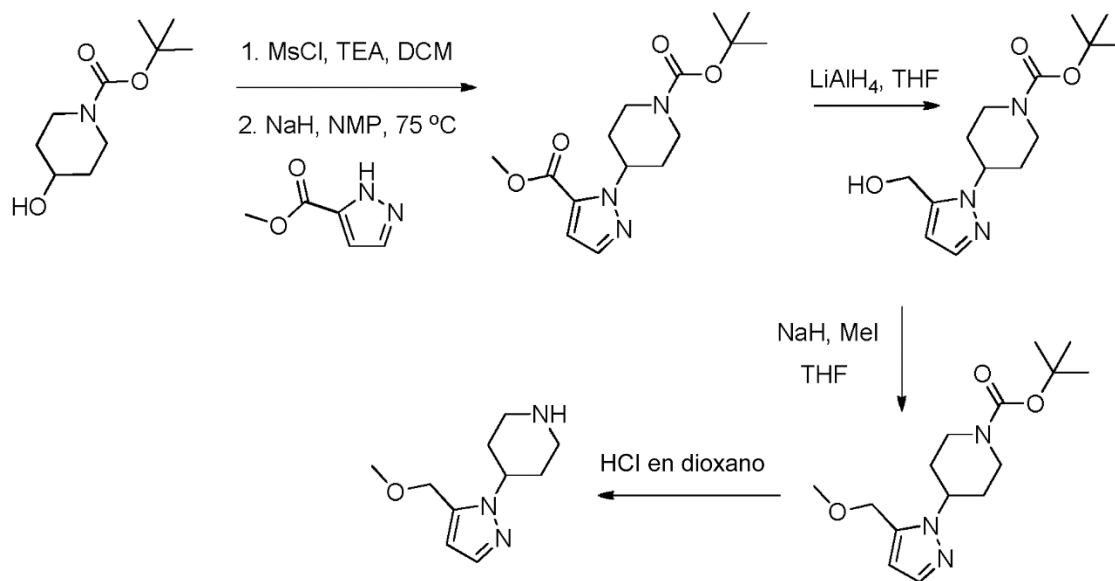
TEA, DCM Producto intermedio 6

A una solución enfriada en hielo de cloruro de cloroacetilo (0,7 ml, 8,85 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ciclohexanamina (878 mg, 8,85 mmol) y TEA (1,36 ml, 9,74 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se desecó (frita hidrófoba) y se concentró *al vacío* obteniéndose 2-cloro-N-ciclohexilacetamida, **producto intermedio 6** (1,73 g, rendimiento cuantitativo).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 6,35 (br. S., 1H), 3,96 (s, 2H), 3,64 - 3,83 (m, 1H), 1,81 - 1,94 (m, 2H), 1,49 - 1,70 (m, 3H), 1,24 - 1,40 (m, 2H), 1,04 - 1,22 (m, 3H)

Producto intermedio 7

Preparación de 4-(5-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)piperidina

**Producto intermedio 7**

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,123 g, 9,8 mmol) gota a gota a una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,409 g, 7 mmol) y TEA (0,992 g, 9,8 mmol) en DCM (35 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con agua, se desecó (frita hidrófoba y se concentró *al vacío*) obteniéndose 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.955 mg, 7 mmol). El producto bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Se añadió hidruro sódico (252 mg, 10,5 mmol) a una solución de 1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (883 mg, 7,00 mmol) en NMP (17,5 ml) en un vial de microondas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1.955 mg, 7 mmol) y se selló el vial. La reacción se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, se desecó (frita hidrófoba) y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía de fase inversa sobre sílice Cl8 eluido con 5-95 % de agua (con amoníaco 0,05 %)/acetonitrilo proporcionando 4-(5-(metoxycarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (337 mg, 1,089 mmol, 15,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,41 (s, 9 H) 1,71 - 1,96 (m, 4 H) 3,19 - 3,37 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,07 (m, 2 H) 5,11 - 5,30 (m, 1 H) 6,89 (d, *J*=2,02 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,77 Hz, 1 H)

Se añadió hidruro de litio y aluminio (28,3 mg, 0,75 mmol) a una solución de 4-(5-(metoxycarbonil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 1,07 mmol) en THF (5 ml) en atmósfera de nitrógeno, con enfriamiento en baño de hielo. La reacción se agitó, con calentamiento a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se desactivó con agua y NaOH 2M, se agitó durante 15 minutos y a continuación se extrajo con DCM, se desecó (frita hidrófoba) y el disolvente se eliminó *al vacío* proporcionando 4-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,07 mmol, rendimiento cuantitativo) como producto. Este se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,42 (s, 9 H) 1,84 (d, *J*=3,03 Hz, 4 H) 2,74 - 3,01 (m, 2 H) 4,05 (d, *J*=12,13 Hz, 2 H) 4,33 - 4,57 (m, 3 H) 5,25 (m, *J*=5,60, 5,60 Hz, 1 H) 6,13 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 7,35 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H)

Se añadió hidruro de sodio (51,2 mg, 1,28 mmol) a una solución de 4-(5-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 1,07 mmol) en THF (2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió yoduro de metilo (0,067 ml, 1,07 mmol) y se continuó agitando durante 17 horas. Se añadió más yoduro de metilo (0,067 ml, 1,07 mmol) y se continuó agitando durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y la fase orgánica se desecó (frita hidrófoba). El disolvente se retiró *al vacío* y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílice (10 g), eluido con 0-100 % gasolina/acetato de etilo proporcionando 4-(5-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (174 mg, 55,2 %) como un líquido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,42 (s, 9 H) 1,81 (d, *J*=3,54 Hz, 4 H) 2,73 - 3,01 (m, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 3,91 - 4,12 (m, 2 H) 4,28 - 4,52 (m, 3 H) 6,23 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H)

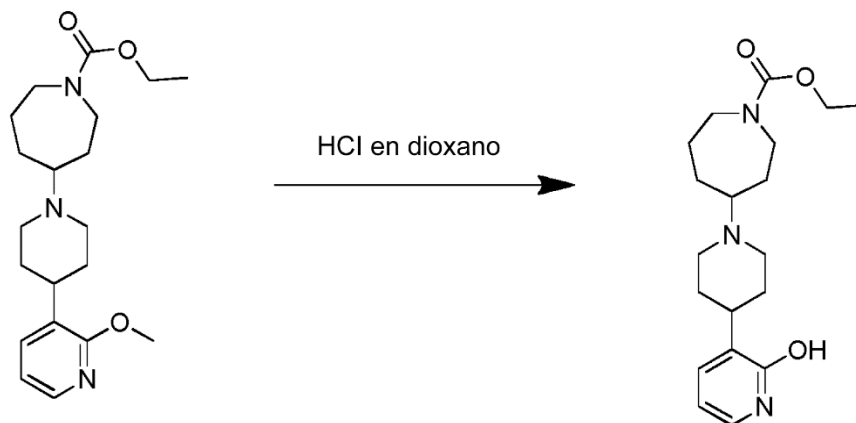
Se añadió ácido clorhídrico 4M en dioxano (0,719 ml, 2,88 mmol) a una solución de 4-(5-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,576 mmol) en dioxano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas tras lo cual el disolvente se eliminó *al vacío* proporcionando hidrocloreuro de 4-(5-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il)piperidina, **producto intermedio 7** (133 mg, rendimiento cuantitativo)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,98 (m, *J*=12,10 Hz, 2 H) 2,14 - 2,29 (m, 2 H) 2,93 - 3,17 (m, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,40 (m, *J*=12,60 Hz, 2 H) 4,40 - 4,62 (m, 3 H) 6,27 (d, *J*=1,52 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H)

Producto intermedio 8

5

Preparación de 4-(4-(2-hidroxipiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo



Ejemplo 35

Producto intermedio 8

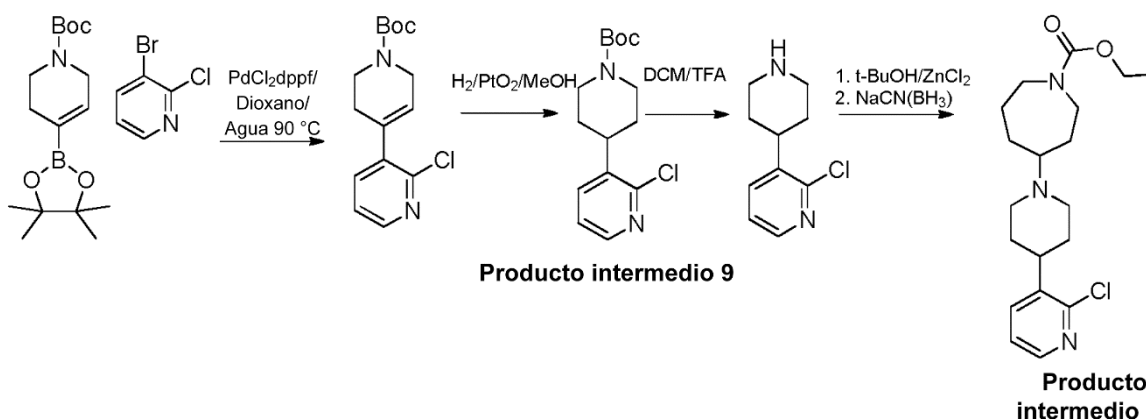
- 10 Una suspensión de 4-(4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (ejemplo 35, 50 mg, 0,138 mmol) y HCl 4M en dioxano (0,173 ml, 0,692 mmol) en Dioxano (1 ml) se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 0,5 horas. El disolvente se eliminó *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con amoníaco 0,1 %) proporcionando 4-(4-(2-hidroxipiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (21 mg, 44 %) **producto intermediario 8**, como un sólido blanco.
- 15 **RMN ¹H** (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 1,24 (t, *J*= 6,82 Hz, 3 H) 1,39 - 1,94 (m, 8 H) 2,08 - 2,23 (m, 2 H) 2,35 (m, *J*=11,00, 11,00, 11,00 Hz, 2 H) 2,46 - 2,56 (m, 1 H) 2,61 - 2,74 (m, 1 H) 2,79 - 2,94 (m, 2 H) 3,20 - 3,32 (m, 2 H) 3,43 - 3,59 (m, 2 H) 4,09 (q, *J*= 6,82 Hz, 2 H) 6,16 (t, *J*= 6,69 Hz, 1 H) 7,15 (dd, *J*=6,57, 1,52 Hz, 1 H) 7,26 (d, *J*=6,51 Hz, 1 H)
- ES+** = 348,4

20

Productos intermedios 9 y 10

Preparación de 4-(2-cloropiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(4-(2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo

25



Producto intermedio 9

Producto intermedio 10

30

Se añadieron 3-Bromo-2-cloropiridina (3,11 g, 16,17 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (5 g, 16,17 mmol) y K₃PO₄ (10,284 g, 48,51 mmol, 3 eq.) a dioxano: Agua (60 ml: 15 ml). La mezcla de reacción se desgasificó mediante purga con gas N₂ durante 10 min. Se añadió PdCl₂ (dppf) (0,591 g, 0,80 mmol, 0,05 eq.) se añadió a la mezcla de reacción arriba indicada a temperatura ambiente bajo N₂ y se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se desecaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna

utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 60-120. Se usó EtOAc 5-10 % en hexano como gradiente para la elución de 2-cloro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (4,35 g, 91 %).

Se disolvió 2-cloro-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (4,35 g, 14,7 mmol) en MeOH (50 ml) y se añadió óxido de platino (20 %) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h bajo una presión de hidrógeno de 50-70 psi. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 100-200. Se usó EtOAc 0-25 % en hexano como gradiente para la elución de 4-(2-cloropiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **producto intermedio 9** (3,7 g, 75 %).

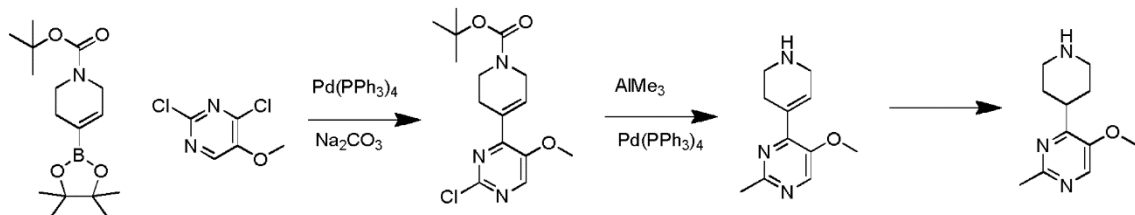
Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a una solución de 4-(2-cloropiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 12,47 mmol) en DCM (35 ml) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (100 ml) y se neutralizó con K₂CO₃ sólido. La fase acuosa se extrajo con DCM (3x50 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío* para obtener 2-cloro-3-(piperidin-4-il)piridina (2,0 g, 82 %). La 2-cloro-3-(piperidin-4-il)piridina se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió 2-cloro-3-(piperidin-4-il)piridina (1,8 g, 9,15 mmol), 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (2,03 g, 10,98 mmol) y cloruro de cinc (solución 0,5 M en THF, 18,3 ml) a t-butanol seco (50 ml). La reacción se purgó con gas N₂ y se calentó a reflujo vigoroso (temperatura externa 120 °C) durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cianoborohidruro sódico (1,15 g, 18,3 mmol) en partes. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se desecaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*.

El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 100-200. Se usó acetona 0-40 % en DCM como gradiente para la elución 4-(4-2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo **producto intermedio 10** (1,5 g, 45 %).

Producto intermedio 11

Preparación de 5 metoxi-2-metil-4-(piperidin-4-il)pirimidina



Producto intermedio 11

Se calentó una solución de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,579 g, 3,23 mmol), (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,23 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,037 g, 0,032 mmol) y solución de Na₂CO₃ (4 ml) en dioxano (8 ml) bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y la fase orgánica se desecó (frita hidrófoba) y se concentró *al vacío*. La síntesis continuó sin purificación adicional.

ES+ = 270,2/272,2 (-tBu)

Se añadió trimetilaluminio (1,615 ml, 3,23 mmol) a una suspensión de 4-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (0,526 g, 1,615 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,093 g, 0,081 mmol) en THF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 70 °C durante 17 horas. Se añadió gota a gota la mezcla de reacción a agua con hielo que a continuación se acidificó a pH~6 con HCl 2M y la solución se cargó sobre un cartucho de intercambio de cationes, se lavó con metanol y eluyó con una solución de amoníaco 2M/metanol y a continuación se concentró *al vacío*.

ES+ = 206,2

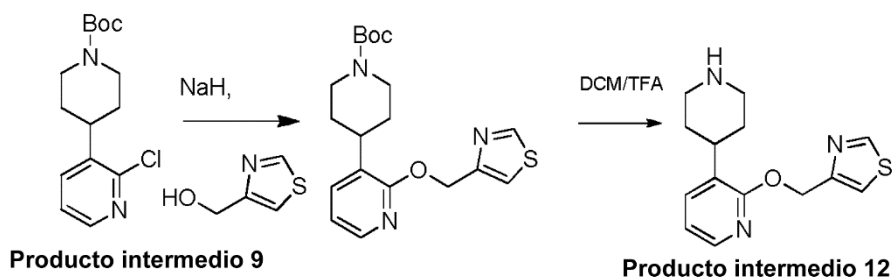
Se hizo pasar una solución de 5-metoxi-2-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)pirimidina (331 mg, 1,615 mmol) en metanol (32 ml) se pasó a través de un catcart de 10 % Pd/C en el H-cube (1 ml/min, lleno de H₂, temperatura ambiente). La solución se sometió a un ciclo con una temperatura a 40 °C, durante 3 horas. La solución se hizo pasar por un catcart de 10 % Pd/C (1 ml/min, 20 bar de hidrógeno, 40 °C) fresco, y se sometió a continuación a un ciclo en esas condiciones durante ~3 horas. Se retiró el disolvente *al vacío* obteniéndose 5-metoxi-2-metil-4-(piperidin-4-il)pirimidina,

Producto intermedio 11 (207 mg, 62 %).

ES+ = 208,2

Producto intermedio 12

Preparación de 4-(((3-(piperidin-4-il)piridin-2-il)oxi)metil)tiazol



Se añadió hidruro sódico (29,6 mg, 0,741 mmol) a una solución de tiazol-4-ilmetanol (78 mg, 0,674 mmol) en dioxano (1,5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se calentó a 65 °C. Se añadió una solución de 4-(2-cloropiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (**Producto intermedio 9**, 100 mg, 0,337 mmol) en dioxano (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (3x10 ml), a continuación EtOAc (2x10 ml). Las sustancias orgánicas combinadas se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluido con 0-50 % de acetato de etilo/gasolina proporcionando 4-(2-(tiazol-4-ilmetoxi)piridin-3il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 66,4 %).

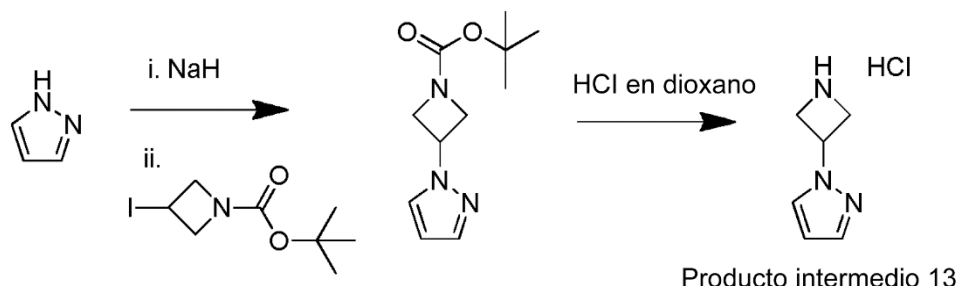
ES+ = 376,3

Se añadió TFA (172 µl, 2,233 mmol) a una solución enfriada en baño de hielo de 4-(2-(tiazol-4-ilmetoxi)piridin-3il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 0,224 mmol) en DCM (1 ml). La reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos, a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla se diluyó con agua (25 ml), se alcalinizó mediante la adición de K₂CO₃ sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las sustancias orgánicas combinadas se concentraron bajo una corriente de nitrógeno seco proporcionando 4-(((3-(piperidin-4-il)piridin-2il)oxi)metil)tiazol, **Producto intermedio 12** (28 mg, 45,5 %).

ES+ = 276,3

Producto intermedio 13

Preparación de hidrocloreto de 1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol



Se añadió hidruro sódico (106 mg, 2,65 mmol) a una solución de 1H-pirazol (120 mg, 1,766 mmol) en NMP (5 ml) en un vial de microondas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió 3-yodoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,77 mmol) y se selló el vial. La reacción se calentó a 75 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, y las sustancias orgánicas se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice (25 g), eluyendo con 0-100 % de gasolina/acetato de etilo proporcionando 3-(1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 63 %) como un aceite incoloro.

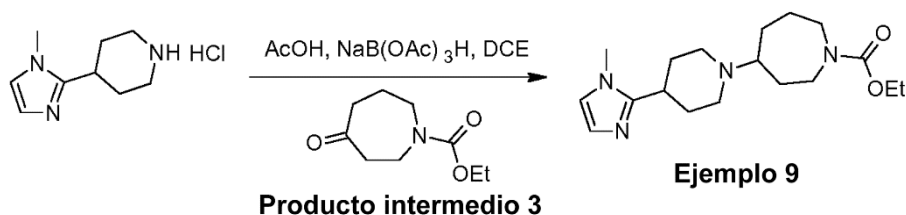
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,41 (s, 9 H) 4,05 - 4,17 (m, 2 H) 4,28 (m, *J*=8,30, 8,30 Hz, 2 H) 5,06 - 5,30 (m, 1 H) 6,29 (t, *J*=1,89 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 7,86 (d, *J*=2,21 Hz, 1 H)

Se añadió HCl 4M (1,400 ml, 5,60 mmol) a una solución de 3-(1H-pirazol-1-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,120 mmol) en dioxano (5 ml) y se agitó durante 17 h. El disolvente se retiró *al vacío* y se usó el producto bruto, hidrocloreto de 1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol, **Producto intermedio 13**, sin purificación adicional en la siguiente etapa de síntesis (véase la ruta general i).

Procedimientos sintéticos generales

Ruta a

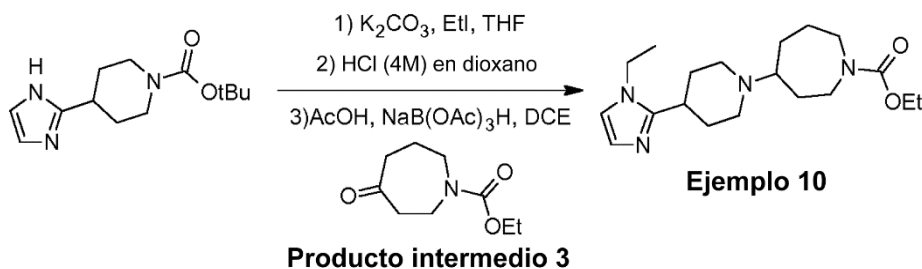
Procedimiento típico para la preparación de aminas mediante alquilación reductora con el Producto intermedio 3, como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 9, 4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo



A una solución de 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (222 mg, 1,2 mmol) en 1,2 dicloroetano (10 ml) se añadió hidrocloreuro de 4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (200 mg, 1,0 mmol) y ácido acético (69 μ l, 1,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (254 mg, 1,2 mmol) a la mezcla de reacción. A continuación, la reacción se agitó hasta completar la reacción (normalmente en el transcurso de 24 horas). La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (fase normal, [Biotage SNAP cartucho KP-sil 25 g, 40-63 μ m, 60 Å, 25 ml por min, gradiente de 0 % a 10 % de MeOH en DCM, a continuación 7,5 % (NH₃7N en MeOH) en DCM] como eluyente dando 4-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (110 mg, 33 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta b

Procedimiento típico para la preparación de aminas mediante alquilación de heterociclos, desprotección y a continuación alquilación reductora con el Producto intermedio 3, como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 10, 4-[4-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo



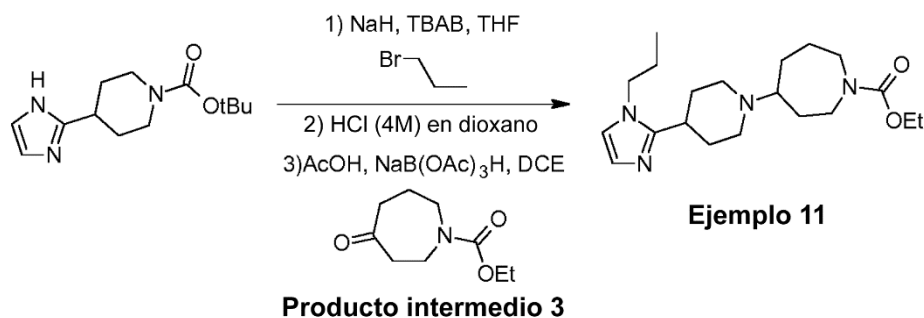
A una mezcla de 4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol) en THF (10 ml) se añadió yodoetano (96 μ l, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a continuación a 50 °C durante 24 horas. Se añadió yodoetano adicional (200 μ l, 2,5 mmol) y después se calentó a 50 °C durante 24 horas más. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron utilizando un separador de fase, el disolvente se evaporó *al vacío* desde la fase orgánica obteniéndose un aceite amarillo pálido (270 mg) que se usó bruto en la siguiente etapa.

El material bruto se disolvió en HCl en dioxano (4M, 10 ml) y se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó *al vacío*, y a continuación se azeotropizó utilizando una mezcla de disolventes de metanol:tolueno (1:1) dos veces dando un sólido amarillo (210 mg) que se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El material bruto se hizo reaccionar a continuación utilizando el procedimiento descrito en la ruta a dando 4-[4-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (130 mg, 37 % durante las 3 etapas). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta c

Procedimiento típico para la preparación de aminas mediante alquilación de heterociclos, desprotección y a continuación alquilación reductora con el Producto intermedio 3, como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 11, 4-[4-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo.



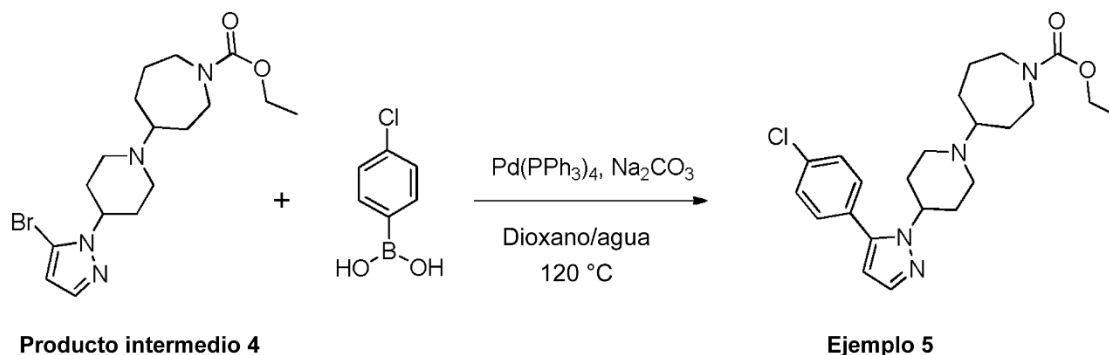
A una mezcla de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,8 mmol) y bromuro de tetra *n*-butilamonio (258 mg, 0,8 mmol) en THF (10 ml, anhidro) en atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (64 mg, 1,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos más. Se añadió 1-bromopropano (109 µl, 1,2 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron utilizando un separador de fase, el disolvente se evaporó *al vacío* desde la fase orgánica obteniéndose un aceite naranja (210 mg) que se utilizó bruto sin purificación en la siguiente etapa.

El material bruto se disolvió en HCl en dioxano (4 M, 10 ml) y se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó *al vacío*, y a continuación se azeotropizó utilizando una mezcla de disolventes de metanol:tolueno (1:1) dos veces dando un sólido amarillo (210 mg) que se tomó en la siguiente etapa sin purificación.

El material bruto se hizo reaccionar a continuación utilizando el procedimiento descrito en la ruta dando 4-[4-(1-propil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (30 mg, 10 % durante las 3 etapas). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta d

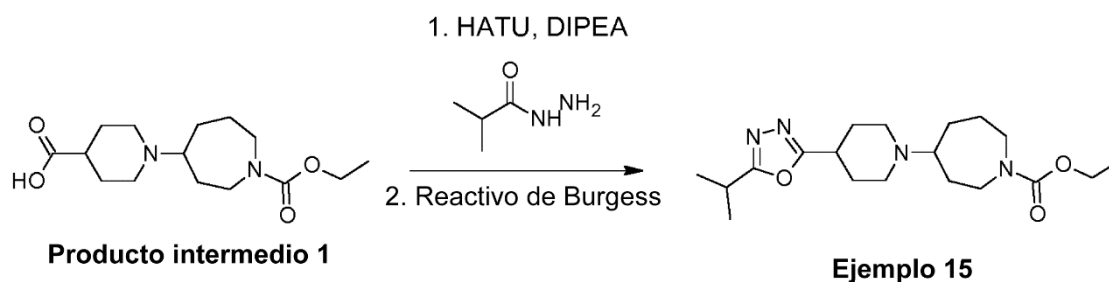
Procedimiento típico para la preparación de compuestos de biarilo mediante reacción de Suzuki de ácidos borónicos con el Producto intermedio 4, como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 5, 4-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo



Se calentó una suspensión de 4-(4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (54 mg, 0,14 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (25,4 mg, 0,16 mmol), Pd(PPh₃)₄ (7,81 mg, 6,76 µmol) y Na₂CO₃ (0,25 ml, 0,14 mmol) en dioxano (0,5 ml) bajo irradiación de microondas durante 120 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre DCM y agua y los extractos se desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con amoníaco 0,1 %) proporcionando 4-(4-(5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (27 mg, 45,4 %) como un cristal amarillo. Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta e

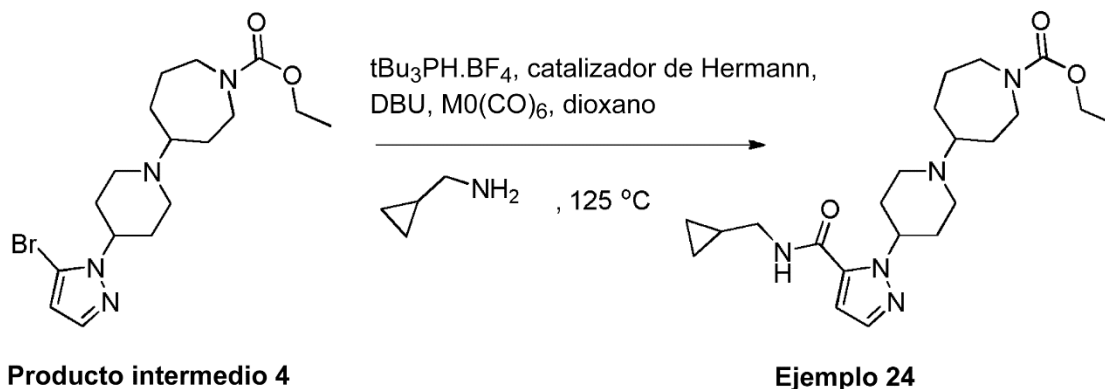
Procedimiento típico para la preparación de oxidiazoles mediante el Producto intermedio 1 como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 15, 4-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo



Se agitaron ácido 1-(1-(4-etoxicarbonil)azepan-4-il)piperidina-4- carboxílico (200 mg, asumiendo 0,67 mmol), HATU (178 mg, 0,74 mmol), isobutiramidoxima (68,5 mg, 0,670 mmol) y DIPEA (128 µl, 0,74 mmol) en DMF (4 ml) a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*. Se añadió reactivo de Burgess (259 mg, 1,09 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 días. Se añadió una segunda cantidad de reactivo de Burgess (164 mg, 0,69 mmol) y se continuó con el calentamiento a 80 °C durante 1 día. Se añadió una parte adicional de reactivo de Burgess (100 mg, 0,42 mmol) y se continuó el calentamiento a 80 °C durante 1 día. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa ácida 10 min [HPLC de fase inversa (XSELECT CSH Prep 5 µm, 19 x 50 mm, 28 ml por min, gradiente 5 % MeCN en HCOOH 0,1 en agua (30 s), de 5 % a 40 % (durante 7 min) a continuación MeCN 95 % en HCOOH 0,1 en agua (1 min) a continuación MeCN 5 % en HCOOH 0,1 en agua (1,5 min)]. El residuo se diluyó en DCM (10 ml) y se lavó con sol. sat. de NaHCO₃ (2x2 ml). Las fases se separaron utilizando un cartucho de separación de fases y la capa orgánica se concentró *al vacío*. El producto se cargó en una columna de SCX (1 g) en AcOH 5 % en MeOH. La columna se lavó con MeOH y a continuación el producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en MeOH. La mezcla resultante se concentró *al vacío* proporcionando 4-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piperidin-1-il)azepepan-1-carboxilato de etilo (21,7 mg, 4 % de rendimiento) como un aceite marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta f

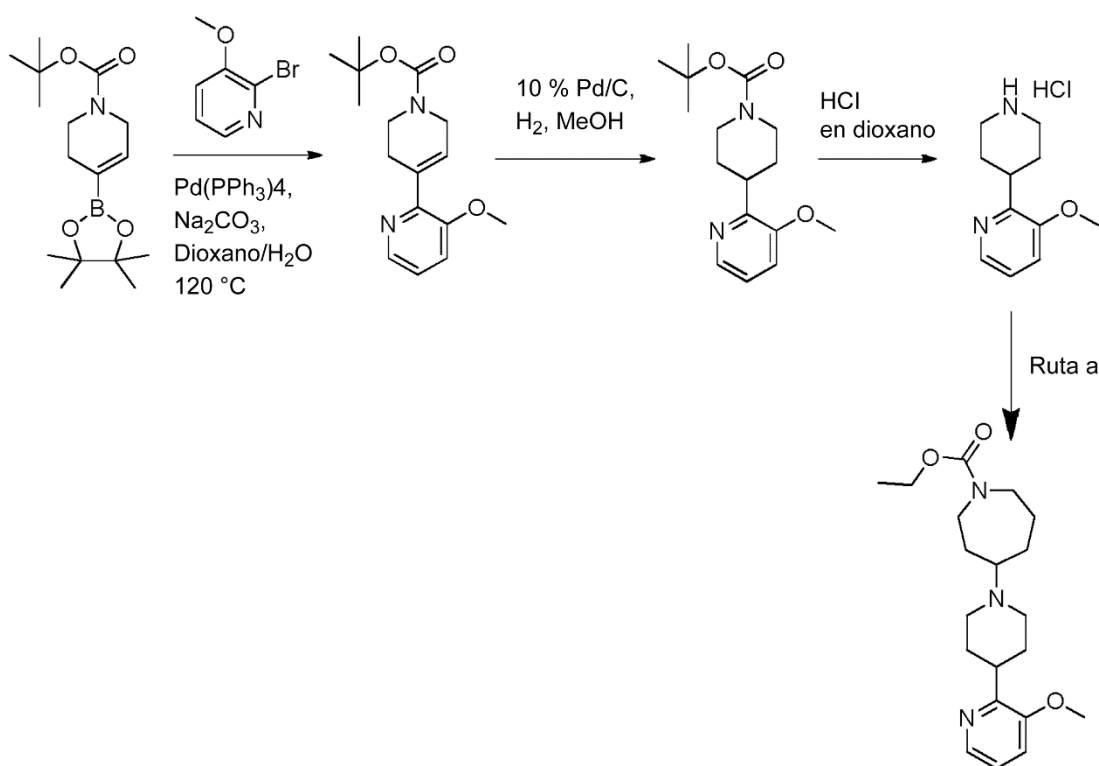
Procedimiento típico para la reacción de aminocarbonilación del Producto intermedio 4 como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 24, 4-(4-(5-((ciclopropilmetil)carbamoil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo



Se calentó una suspensión de tBu₃PH.BF₄ (1,090 mg, 3,76 µmol), catalizador de Hermann (1,174 mg, 1,25 µmol), DBU (12,77 mg, 0,084 mmol), Mo(CO)₆ (16,53 mg, 0,063 mmol), 4-(4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il) piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (50 mg, 0,125 mmol) y ciclopropilmetanamina (9 mg, 0,125 mmol) en dioxano (0,5 ml) bajo irradiación de microondas a 125 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y los extractos orgánicos combinados se desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con amoníaco 0,1 %) proporcionando 4-(4-(5-((ciclopropilmetil)-carbamoil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (10 mg, 19 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta g

Procedimiento típico para la reacción de Suzuki, hidrogenación de enlace doble, retirada del grupo protector de N-*terc*-butoxicarbonilo dando el intermedio de piperidina para usar en la ruta a, como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 38, 4-[4-(3-metoxipiridin-2 il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo



Ejemplo 38

15

Una suspensión de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,81 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9,34 mg, 8,09 μmol) y Na₂CO₃ (1,5 ml, 0,81 mmol) en dioxano (3 ml) con 2-bromo-3-metoxipiridina (152 mg, 0,81 mmol) se calentó bajo irradiación de microondas durante 120 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las sustancias orgánicas se desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre sílice, eluido con 0-50 % de gasolina/acetato de etilo proporcionando 4-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (215 mg, 92 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,44 (s, 9 H) 2,55 (m, *J*=1,80 Hz, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,50 (t, *J*=5,56 Hz, 2 H) 3,95 - 4,11 (m, 2 H) 6,52 (br. s., 1 H) 7,25 (dd, *J*=8,34, 4,55 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 8,03 - 8,27 (m, 1 H)

Una solución de 4-(3-metoxipiridin-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,76 mmol) en metanol (15,2 ml) se hizo pasar a través de un catcart de 10 % Pd/C en el H-cube (1 ml/min, modo lleno de hidrógeno, temperatura ambiente y presión atmosférica). El disolvente se eliminó *al vacío* produciendo 4-(3-metoxipiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 90 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,35 - 1,44 (m, 9 H) 1,52 - 1,78 (m, 4 H) 3,11 - 3,27 (m, 1 H) 3,75 - 3,87 (m, 5 H) 4,05 (d, *J*=12,38 Hz, 2 H) 7,21 (m, *J*=8,30, 4,80 Hz, 1 H) 7,36 (m, *J*=7,60 Hz, 1 H) 8,08 (m, *J*=4,70, 0,90 Hz, 1 H)

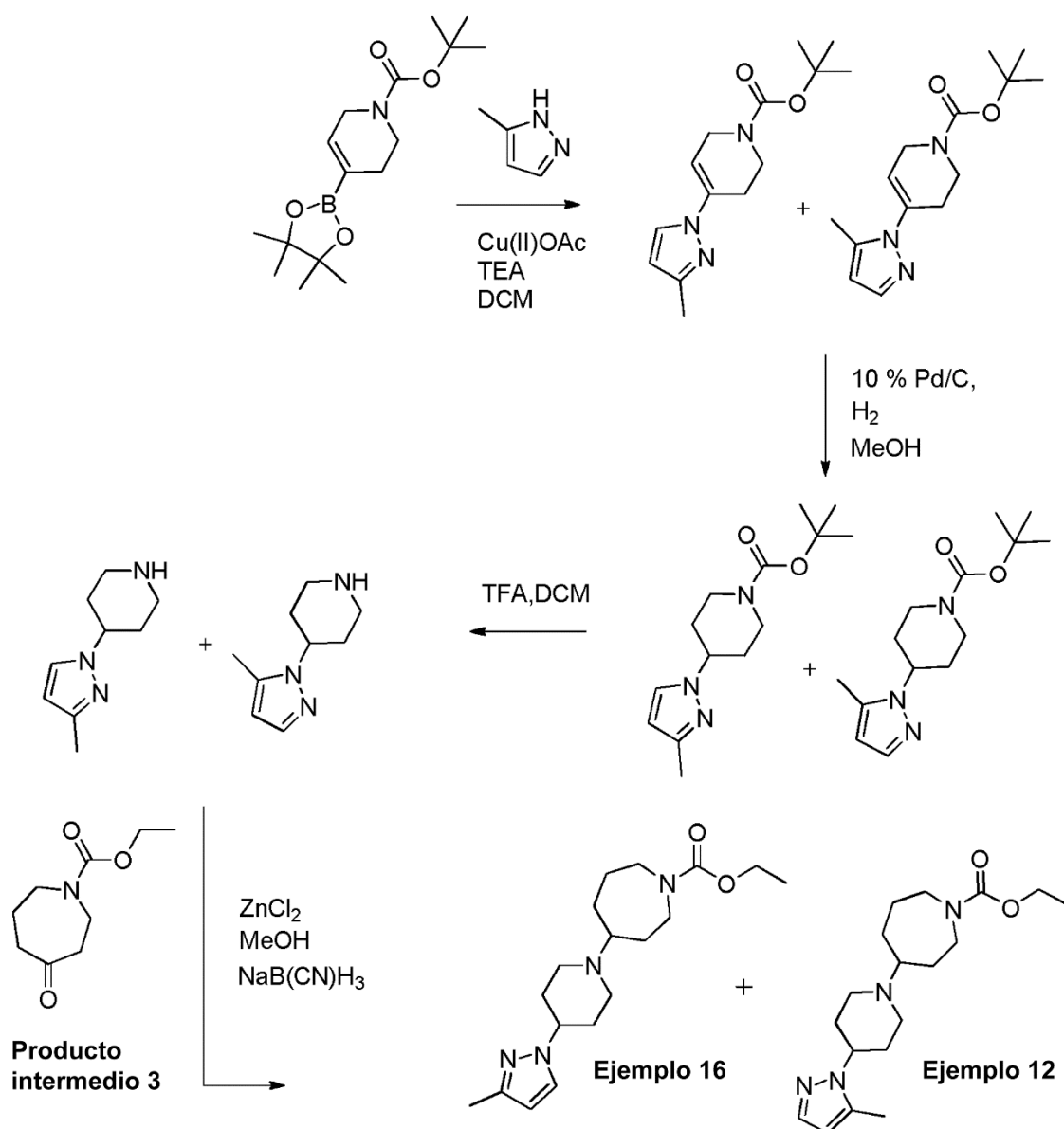
Se añadió HCl 4M en dioxano (1 ml, 4,00 mmol) a una solución de 4-(3-(metoxipiridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,68 mmol) en dioxano (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, tras lo cual el disolvente se retiró *al vacío*, obteniéndose 3-metoxi-2-(piperidin-4-il)piridina (132 mg, 100 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,91 (d, *J*=13,39 Hz, 2 H) 2,02 - 2,20 (m, 2 H) 2,92 - 3,11 (m, 2 H) 3,28 - 3,51 (m, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 7,43 - 7,59 (m, 1 H) 7,75 (d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,21 (d, *J*=4,80 Hz, 1 H) 9,18 (br. s., 2 H)

A continuación se usó 3-metoxi-2-(piperidin-4-il)piridina en la ruta a dando el compuesto del título, 4-[4-(3-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo. Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta h

Procedimiento típico para el acoplamiento de cobre de pirazol sustituido con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo, hidrogenación de doble enlace, retirada de grupo protector de *N*-terc-butoxicarbonilo para dar el intermedio de piperidina para usar en la aminación reductora y separación de regioisómeros como se ilustra mediante la preparación de los ejemplos 12 y 16, 4-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo y 4-[4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo



Se combinaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 6,47 mmol), 3-metil-1H-pirazol (0,584 g, 7,12 mmol), Cu(II)OAc (1,76 g, 9,7 mmol) y TEA (1,96 g, 19,4 mmol) en DCM anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se vertió en agua (100 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con (3 x 30 ml) de DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 60-120. Se usó EtOAc 0-50 % en hexano como gradiente para la elución de la mezcla de regioisómeros (0,8 g, 47 %).

El residuo se disolvió en metanol (50 ml) y se añadió 10 % Pd/C (80 mg). Se borboteó gas hidrógeno a través de la solución agitada durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla "Celite" (marca registrada) y se lavó con exceso de acetato de etilo. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se usó en la siguiente etapa.

El residuo (0,6 g, 2,26 mmol) se disolvió en DCM (50 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TFA (6 ml) a la solución y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (70 ml), se neutralizó con carbonato potásico sólido y se extrajo con (3 x 30 ml) de DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. Se añadió DCM (20 ml) y el disolvente residual se codestiló con DCM para obtener el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

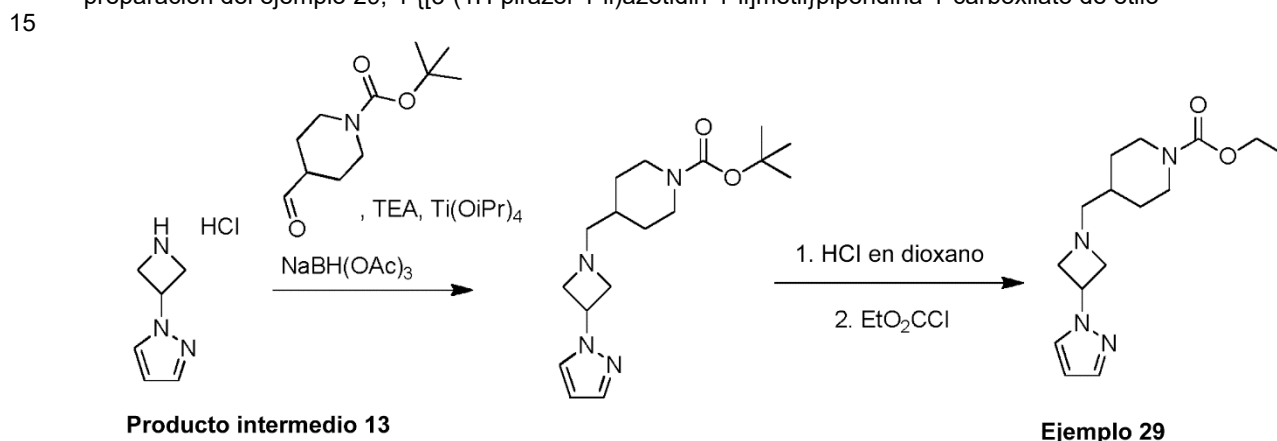
El residuo del paso anterior (0,25 g, 1,51 mmol) y 1-carbetoxiazepan-4-ona (0,336 g, 1,81 mmol) se disolvieron en MeOH seco (50 ml). Se añadió cloruro de cinc (1 eq. de. 0,5 M en THF) y se calentó a 90 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cianoborohidruro sódico (0,19 g, 3,03 mmol) en partes a 0 °C y se dejó agitar a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con (3 x 30 ml) de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se desecó sobre sulfato sódico. Las sustancias volátiles se evaporaron bajo vacío para obtener una mezcla de productos brutos.

- 5 El producto se purificó mediante HPLC preparativa para dar 4-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (0,085 g, 16,7 % de rendimiento) y 4-[4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (0,04 g, 7,9 %).
Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

10 Ruta i

Procedimiento típico para la aminación reductora de amina con 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo, desprotección de *N* *terc*-butoxicarbonilo y formación de carbamato de etilo, como se ilustra mediante la preparación del ejemplo 29, 4-[[3-(1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de etilo



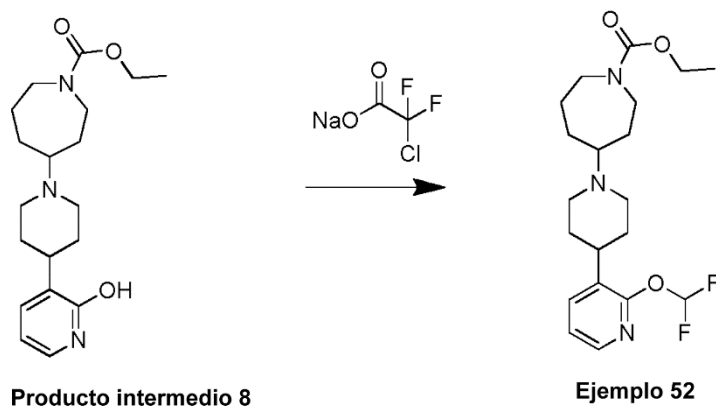
- 20 Se añadió isopropóxido de titanio (IV) (0,788 ml, 2,69 mmol) a una solución de hidrocloreuro de 1-(azetidín-3-il)-1H-pirazol (1,12 mmol), TEA (0,187 ml, 1,344 mmol) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (239 mg, 1,120 mmol) en DCM (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1.187 mg, 5,60 mmol) y se continuó agitando durante 72 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución de bicarbonato sódico y se lavó con EtOAc. La fase acuosa se filtró y el producto filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa en sílice C18 eluido con 5-95 % de agua (con 0,05 % amoníaco/acetronitrilo proporcionando 4-((3-(1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (28 mg, rendimiento 8 %).
25 **ES+** = 321,4

- 30 Se añadió HCl 4M en dioxano (0,109 ml, 0,437 mmol) a una solución de 4-((3-(1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (28 mg, 0,087 mmol) en dioxano (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se eliminó *al vacío*. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TEA (0,5 ml, 3,59 mmol) y cloroformiato de etilo (0,013 ml, 0,131 mmol). Tras agitar durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con amoníaco 0,1 %) proporcionando 4-((3-(1H-pirazol-1-il)azetidín-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de etilo (6 mg, 22 %) como un aceite incoloro. Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

35 Ruta i

Procedimiento típico para la O-alquilación del Producto intermedio 8 con 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 52, 4-{4-[2-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo

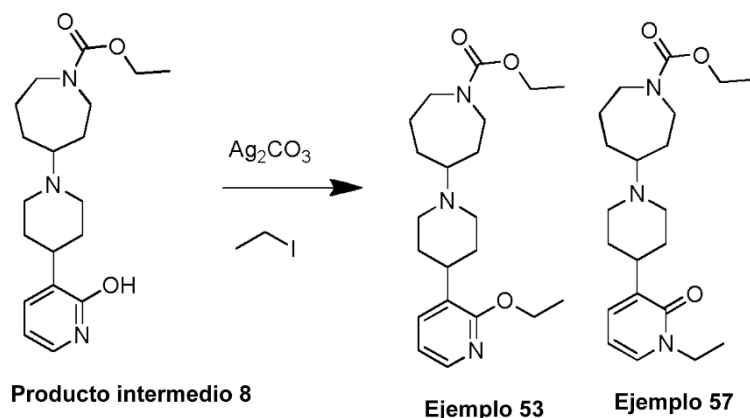
40



Una suspensión de hidrocloreto 4-(4-(2-hidroxipiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (50 mg, 0,130 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato sódico (39,7 mg, 0,260 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y la fase orgánica se desecó (frita hidrófoba) antes de la purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con 0,1 % de amoníaco) proporcionando 4-(4-(2-(difluorometoxi)piridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (8 mg, 14 %) como un aceite amarillo. Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta k

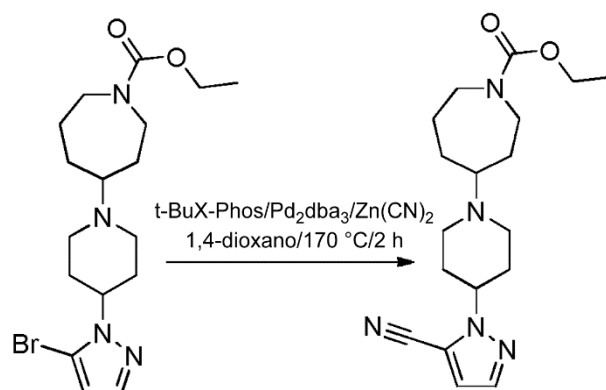
Procedimiento típico para la O-alkilación y N-alkilación del Producto intermedio 8 con haluro de alquilo, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 53, 4-(4-(2-etoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo, y del ejemplo 57, 4-(4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo



Se combinaron hidrocloreto 4-(4-(2-hidroxipiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (59 mg, 0,154 mmol), yoduro de etilo (72 mg, 0,461 mmol), carbonato de plata (127 mg, 0,461 mmol) y THF (1 ml) en un vial de microondas, sellado y calentado a 70 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y las sustancias orgánicas se desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron *al vacío* antes de purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con 0,1 % de amoníaco) proporcionando 4-(4-(2-etoxipiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (13 mg, 22 %) y 4-(4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (9 mg, 16 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta 1

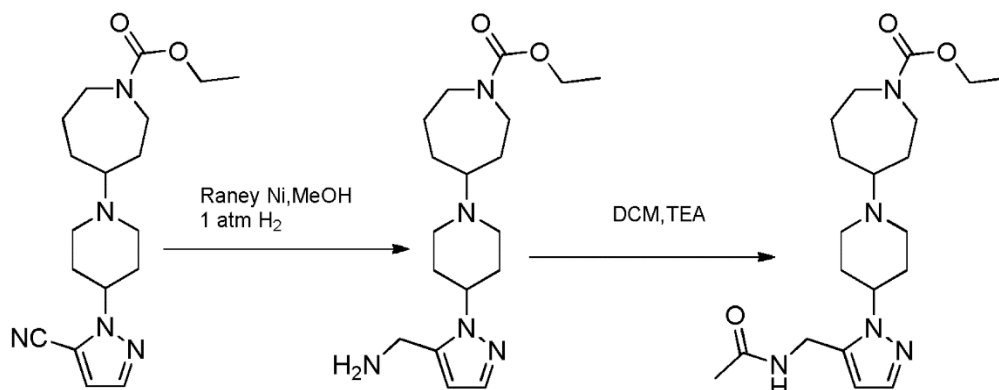
Procedimiento típico para la sustitución de bromo por nitrilo, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 27, 4-(4-(5-(ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo

**Producto intermedio 4****Ejemplo 27**

El producto intermedio 4 (0,95 g, 2,37 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (25 ml) y se desgasificó durante 10 min. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,108 g, 0,12 mmol), t-BuX-Phos (0,101 g, 0,23 mmol), y $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,419 g, 3,56 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó bajo irradiación de microondas a 170 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con (3 x 30 ml) de EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 100-200. Se usó 0-5 % de MeOH en DCM como gradiente proporcionando 4-[4-(5-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (0,64 g, 77,8 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta m

Procedimiento típico para la reducción de nitrilo, seguido de formación de amida, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 28, 4-{4-[5-(acetamidometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo

**Ejemplo 27****Ejemplo 28**

Se añadió 200 mg de níquel Raney activado (20 % en peso) a la solución de 4-[4-(5-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (0,95 g, 2,74 mmol) en MeOH (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche a presión de atmósfera de H_2 de 50 mm. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de "Celite" (marca registrada) y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró *al vacío* dando 4-(4-(5-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (0,65 g, 67,6 %).

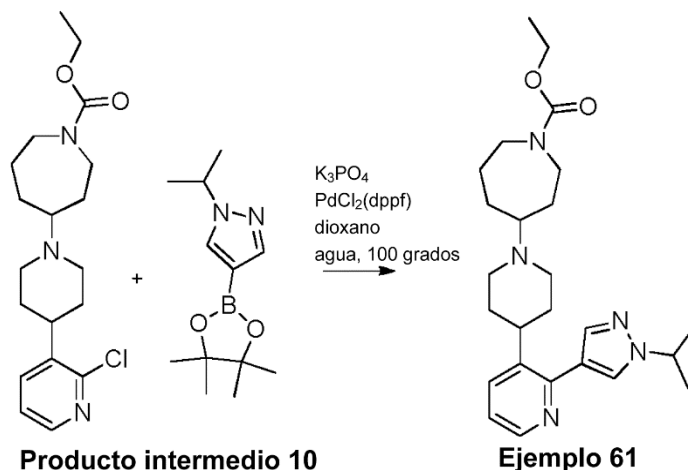
RMN ^1H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (t, 3H), 1,5-1,6 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,5-2,6 (m, 3H), 2,95 (b, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,15 (m, 3H), 6,25 (d, 1H), 7,42 (d, 1H)

Se añadió cloruro de acetilo (0,026 g, 0,34 mmol) en DCM (0,5 ml) gota a gota a una solución de 4-(4-(5-(aminometil)-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,28 mmol) y TEA (0,086 g, 0,85 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a continuación a ta durante 45 min, antes de la dilución con DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 50 ml), salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 100-200. 0-8 % MeOH (4 ml NH_3 ac. en 100 ml MeOH) en DCM como gradiente proporcionando 4-{4-[5-(acetamidometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (0,06 g, 53,5 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta n

Procedimiento típico para la reacción de Suzuki con cloruro de piridilo, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 61, 4-(4-{2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo

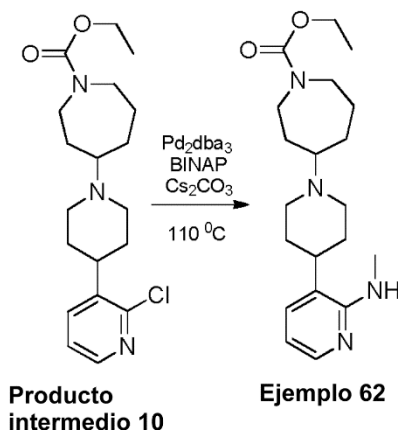
5



Se añadió éster de pincacol de ácido 1-isopropil-4-borónico (0,387 g, 1,63 mmol) a una mezcla de 4-(4-(2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (0,15 g, 0,409 mmol) y K_3PO_4 (0,695 g, 3,27 mmol) en Dioxano: Agua (8 ml: 2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó utilizando gas N_2 durante 10 min. Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0,029 g, 0,0409 mmol) a una mezcla de reacción a TA bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml), se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 100-200. Se utilizó 3-6 % de MeOH en DCM como gradiente de elución de 4-(4-{2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (0,085 g, 47 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta p

Procedimiento típico para la reacción de Buchwald de cloruro de piridilo con amina, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 62, 4-{4-[2-(metilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo



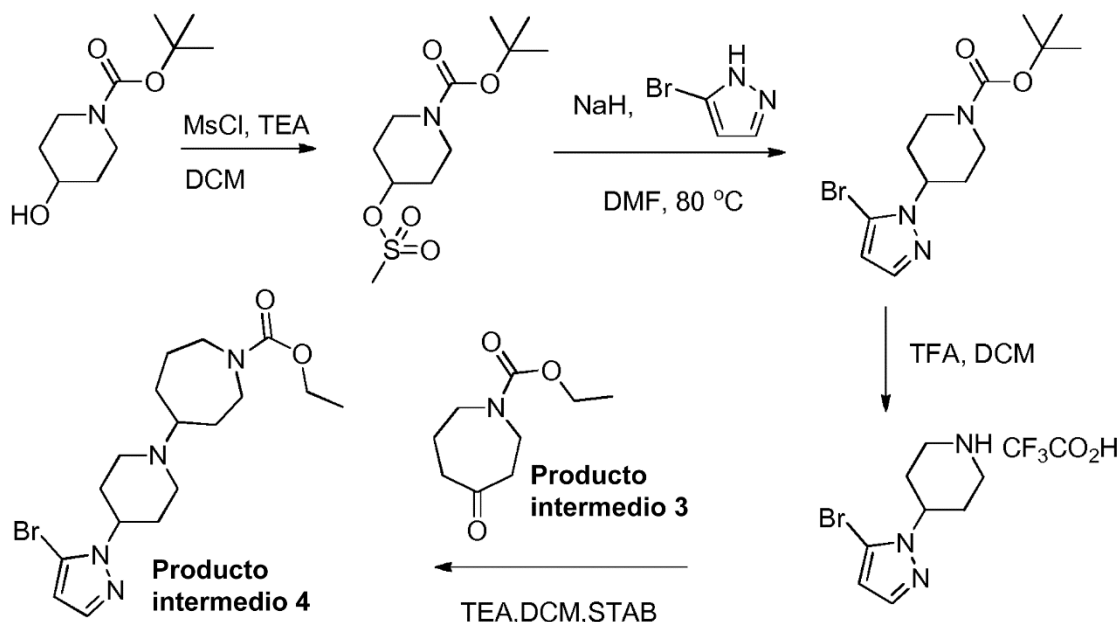
Se añadió 4-(4-(2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,27 mmol) y carbonato de cesio (0,356 g, 1,09 mmol) a dioxano seco (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó bajo N_2 durante 10 min. Se añadió hidrocloreto de metilamina (0,036 g, 0,54 mmol), Pd_2dba_3 (0,012 g, 0,0135 mmol) y BINAP (0,017 g, 0,027 mmol) bajo N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 5 h en un tubo sellado. La mezcla de reacción se vertió en agua (70 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía de columna utilizando gel de sílice neutro de tamaño de malla 100- 200. 0-8 % MeOH (4 ml NH_3 ac. en 100 ml MeOH) en DCM como gradiente proporcionando 4-{4-[2-(metilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo (0,03 g, 35 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta q

Procedimiento típico para la mesilación de *N*-*tert*-butoxicarbonil 4-hidroxipiperidina, desplazamiento del grupo mesilo con pirazol sustituido, desprotección de *N*-*tert*-butoxicarbonil y aminación reductora como queda ilustrado mediante la

5

preparación del producto intermedio 4, 4-(4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo



A una solución de 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,5 mmol) y TEA (0,346 ml, 2,5 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,2 ml, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se desecó (frita hidrófoba) y la fase orgánica se concentró *al vacío* obteniéndose el producto bruto. Este se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 4,77 - 4,89 (m, 1H), 3,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 2,88 - 3,02 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,86 - 1,98 (m, 2H), 1,40 - 1,42 (m, 9H)

A una solución agitada de 3-bromo-1H-pirazol (365 mg, 2,5 mmol) e hidruro sódico (149 mg, 3,7 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 4-((metilsulfonil)oxi)-piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (694 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida (0-50 % de EtOAc en gasolina) obteniéndose el producto 4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 15 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,58 (m, 1H), 4,03 - 4,10 (m, 2H), 2,83 - 3,08 (m, 2H), 1,73 - 1,91 (m, 4H), 1,38 - 1,46 (m, 9H)

ES+ = 256,5 (MS-*t*Bu)

Una solución de 4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,36 mmol) y TFA (0,56 ml, 7,3 mmol) en DCM (10 ml) se agitaron a ta durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* produciendo el producto 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il)-piperidina como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ: 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,78 (tt, J = 10,6, 4,3 Hz, 1H), 3,60 (dt, J = 13,2, 3,3 Hz, 2H), 3,26 (td, J = 12,7, 3,2 Hz, 2H), 2,12 - 2,43 (m, 4H)

ES+ = 230,5 [M+H]⁺

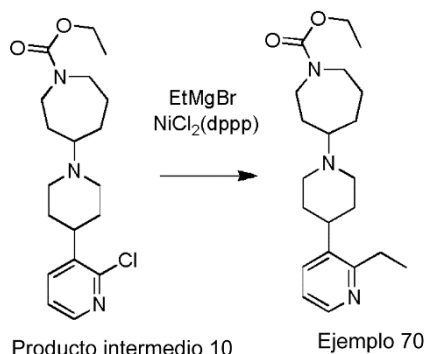
A una solución agitada del 2,2,2-trifluoroacetato de 4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il)-piperidina (125 mg) y TEA (0,152 ml, 1,09 mmol) en THF (5 ml) se añadió 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (67,3 mg, 0,36 mmol) y 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (67,3 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 min. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (123 mg, 0,58 mmol) y la reacción se agitó a ta durante la noche. La reacción se desactivó con NaOH 2M y se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se recogieron, desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se recogió en THF (5 ml) y se añadieron ácido acético (0,025 ml, 0,436 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (123 mg, 0,581 mmol) y se agitó a ta durante la noche. La reacción se desactivó con NaOH 2M y se extrajo con EtOAc. Las sustancias orgánicas se recogieron, desecaron (frita hidrófoba) y se concentraron *al vacío*. El producto resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con amoníaco 0,1 %) obteniéndose 4-[4-(5-bromo-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (18 mg, 12 %).

RMN ^1H (400 MHz, MeCN-d_3) δ : 7,45 - 7,59 (m, 1H), 6,29 - 6,41 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,04 - 4,15 (m, 2H), 3,44 - 3,58 (m, 2H), 3,21 - 3,37 (m, 2H), 2,91 (br. s., 2H), 2,54 (br. s., 1H), 2,33 - 2,48 (m, 2H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 1,81-1,93 (m, 6H), 1,44 - 1,74 (m, 2H), 1,16-1,28 (m, 3H)

ES $^+$ = 399,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ruta r

Procedimiento típico para la reacción de Negishi con cloruro de piridilo, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 70, 4-[4-(2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo

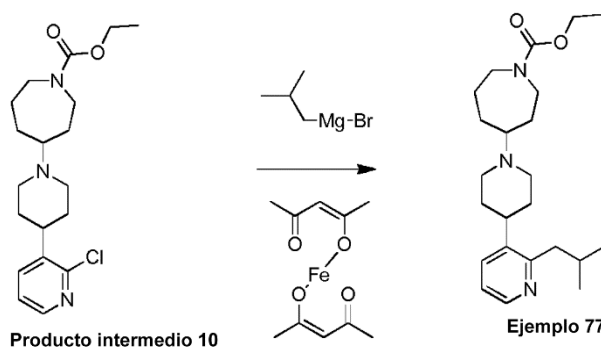


Se disolvió 4-(4-(2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-carboxilato de etilo (0,1 g, 0,273 mmol) en una mezcla de THF (3 ml) y éter dietílico (5 ml). La mezcla de reacción se desgasificó por nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió el catalizador $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ (0,007 g, 0,013 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 10 min, se añadió bromuro de etilmagnesio (1M en THF, 0,328 ml, 0,328 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C. La temperatura de reacción se elevó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se desecó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío*.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice neutro con tamaño de malla 100-200 eluyendo con 0-5 % de MeOH (4 ml de NH_3 ac. en 100 ml de MeOH) en DCM, obteniéndose 4-[4-(2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (0,04 g, 36,59 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta s

Procedimiento típico para la reacción de Grignard con cloruro de piridilo, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 77, 4-[4-(2-(2-metilpropil)piridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo

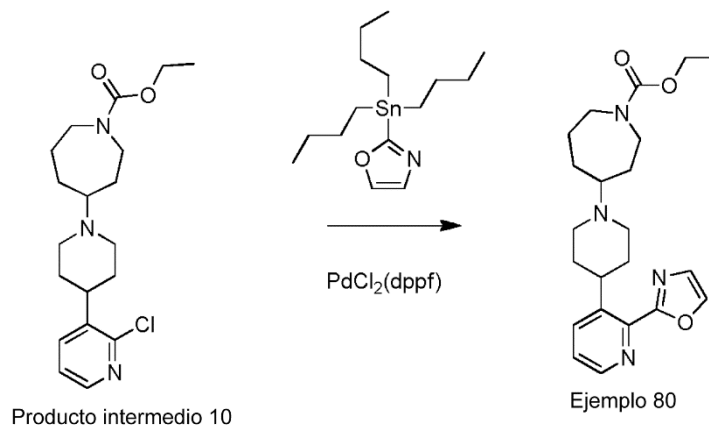


Cloruro de isobutilmagnesio (2M en Et_2O , 0,273 ml, 0,547 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 4-(4-(2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (100 mg, 0,273 mmol) y $\text{Fe}(\text{acac})_2$ (69,4 mg, 0,273 mmol) en THF (2 ml) y N-metil-2-pirrolidiona (0,2 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se desactivó por adición de agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5X10 ml). Las sustancias orgánicas combinadas se filtraron a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con amoníaco 0,1 %) proporcionando 4-(4-(2-(2-(isobutilpiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (9 mg, 7,9 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

Ruta t

Procedimiento típico para el acoplamiento de Stille de estaño con cloruro de piridilo, como queda ilustrado mediante la preparación del ejemplo 80, 4-{4-[2-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo

5



Se añadieron $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (20,00 mg, 0,027 mmol), a continuación 2-(tributylestannil)oxazol (0,167 ml, 0,547 mmol) a una solución desgasificada de 4-(4-(2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (100 mg, 0,273 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). La mezcla se calentó bajo irradiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, se lavó con acetato de etilo y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con amoníaco 0,1 %) proporcionando 4-{4-[2-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo (46 mg, 40 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran más adelante en la tabla 2.

10

15

El **ejemplo 1** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina, CAS: 1084976-68-0) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 2** se preparó mediante la ruta c utilizando los productos intermedios 6 y 3.

20

El **ejemplo 3** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(1H-pirrol-1-il)piperidina (CAS: 169751-01-3) y el Producto intermedio 3.

25

El **ejemplo 4** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(1H-pirazol-1-il)piperidina (CAS:762240-09-5) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 5** se preparó mediante la ruta d como se ha descrito anteriormente.

30

El **ejemplo 6** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(1H-pirazol-3-il)piperidina (CAS:278798-08-6) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 7** se preparó mediante la ruta d utilizando ácido (1-metil-1H-pirazol-5-il)borónico, (CAS:720702-41-0) y el Producto intermedio 4.

35

El **ejemplo 8** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il)piperidina (CAS:902836-38-8) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 9** se preparó mediante la ruta a como se ha descrito anteriormente.

40

El **ejemplo 10** se preparó mediante la ruta b como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 11** se preparó mediante la ruta c como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 12** se preparó mediante la ruta h como se ha descrito anteriormente.

45

El **ejemplo 13** se preparó mediante la ruta a utilizando los Productos intermedios 2 y 3.

El **ejemplo 14** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina (CAS:640270-01-5) y el Producto intermedio 3.

50

El **ejemplo 15** se preparó mediante la ruta e como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 16** se preparó mediante la ruta h como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 17** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il)piperidina (CAS:321848-28-6) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 18** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il)piperidina (CAS: 1205747-45-0) y el Producto intermedio 3.

El **Ejemplo 19** se preparó mediante la ruta c utilizando 2-cloro-N-ciclopropilacetamida (CAS: 19047-31-5) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 20** se preparó mediante la ruta d utilizando ácido ciclopropilborónico (CAS:411235-57-9) y el Producto intermedio 4.

El **Ejemplo 21** se preparó mediante la ruta f utilizando dimetilamina (CAS: 124-40-3) y el Producto intermedio 4.

El **ejemplo 22** se preparó mediante la ruta d utilizando ácido (1-isopropil-1H-pirazol-4-il)borónico (CAS: 1201643-90-4) y el Producto intermedio 4.

El **ejemplo 23** se preparó mediante la ruta a utilizando los productos intermedios 7 y 3.

El **ejemplo 24** se preparó mediante la ruta f como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 25** se preparó mediante la ruta d utilizando ácido (2,4-dimetiltiazol-5-il)borónico (CAS:936361-37-4) y el Producto intermedio 4.

El **ejemplo 26** se preparó mediante la ruta a utilizando 2-piperidin-4-il)tiazol (CAS: 788822-03-7) y el producto intermedio 3.

El **ejemplo 27** se preparó mediante la ruta l como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 28** se preparó mediante la ruta m como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 29** se preparó mediante la ruta i como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 30** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(piperidin-4-il)piridina (CAS:581-45-3) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 31** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(piperidin-4-il)piridina (CAS:581-45-3) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 32** se preparó mediante la ruta g utilizando 2-bromo-6-metoxipiridina (CAS:40473-07-2) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 33** se preparó mediante la ruta g utilizando 2-bromo-6-metoxipiridina (CAS:40473-07-2) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 34** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-N-metoxipiridina (CAS: 13472-59-8) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 35** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-2-metoxipiridina (CAS: 13472-59-8) y el producto intermedio 3.

El **ejemplo 36** se preparó mediante la ruta a utilizando 2-metil-4-(piperidin-4-il)pirimidina (CAS:949100-33-8) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 37** se preparó mediante la ruta a utilizando 4,6-dimetoxi-2-(piperidin-4-il)pirimidina (CAS:849924-99-8) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 38** se preparó mediante la ruta g como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 39** se preparó mediante la ruta g utilizando los Productos intermedios 5 y 3.

El **ejemplo 40** se preparó mediante la ruta g utilizando 2-bromo-3-metoxipirazina (CAS: 1209905-41-8) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 41** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-2-metilpiridina (CAS:38749-79-0) y el producto intermedio 3.

El **ejemplo 42** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-2-etoxi-5-metil-piridina (CAS:760207-82-7) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 43** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-2-metoxi-5-trifluorometil-piridina (CAS: 124432-63-9) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 44** se preparó mediante la ruta g utilizando 4-bromo-3-metoxipirazina (CAS: 109911-38-8) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 45** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-5-metoxipiridina (CAS:50720-12-2) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 46** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-2-metilpiridina (CAS:38749-79-0) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 47** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-2-etoxi-5-metil-piridina (CAS:760207-82-7) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de etilo (CAS: 29976-53-2).

El **ejemplo 48** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-4-metoxipiridina (CAS:82257-09-8) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 49** se preparó mediante la ruta a utilizando N,N-dimetil-3-(piperidin-4-il)pirazin-2-amine (CAS: 1316220-75-3) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 50** se preparó mediante la ruta a utilizando N,N-dimetil-6-(piperidin-4-il)pirazin-2-amine (CAS: 1316227-13-0) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 51** se preparó mediante la ruta g utilizando 5-bromo-4-metoxipirimidina (CAS:4319-85-1) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 52** se preparó mediante la ruta j como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 53** se preparó mediante la ruta k como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 54** se preparó mediante la ruta k utilizando 3-bromo-5-bromometilisoxazol (CAS:36958-61-9) y el Producto intermedio 8.

El **ejemplo 55** se preparó mediante la ruta k utilizando 2-yodopropano (CAS:75-30-9) y el Producto intermedio 8.

El **ejemplo 56** se preparó mediante la ruta k utilizando 2-bromoacetnitrilo (CAS:590-17-0) y el Producto intermedio 8.

El **ejemplo 57** se preparó mediante la ruta k como se ha descrito anteriormente.

El **ejemplo 58** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (CAS:102830-75-1) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 59** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-cloro-2,5-dimetilpirazina (CAS:95-89-6) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 60** se preparó mediante la ruta g utilizando 4-cloro-5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidina (CAS:808770-41-4) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 61** se preparó mediante la ruta n utilizando 1-(1-metiletil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (CAS:879487-10-2) y el Producto intermediario 10.

El **ejemplo 62** se preparó mediante la ruta p utilizando hidrocloreuro de metamina (CAS:593-51-1) y el Producto intermedio 10.

El **ejemplo 63** se preparó mediante la ruta a utilizando los Productos intermedios 3 y 11.

El **ejemplo 64** se preparó mediante la ruta n utilizando 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (CAS:847818-74-0) y el Producto intermediario 10.

El **ejemplo 65** se preparó mediante la ruta p utilizando hidrocloreto de N-metilmetanamina (CAS:506-59-2) y el Producto intermedio 10.

El **ejemplo 66** se preparó mediante la ruta n utilizando ácido *B*-ciclopropilborónico (CAS:411235-57-9) y el Producto intermedio 10.

El **ejemplo 67** se preparó mediante la ruta p utilizando ciclopropanmetanamina (CAS:2516-47-4) y el Producto intermedio 10.

El **ejemplo 68** se preparó mediante la ruta a utilizando 4-(2-tiazolil)piperidina (CAS:788822-03-7) y éster etílico del ácido 4-oxo-1-piperidinacarboxílico (CAS:29976-53-2).

El **ejemplo 69** se preparó mediante la ruta q utilizando 3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (CAS:20154-03-4) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 70** se preparó mediante la ruta r utilizando bromoetilmagnesio (CAS:925-90-6) y el Producto intermedio 10.

El **ejemplo 71** se preparó mediante la ruta g utilizando 3-cloro-4-metoxipiridazina (CAS: 1677-81-2) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 72** se preparó mediante la ruta g utilizando 2-cloro-6-etoxipiridina (CAS:42144-78-5) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 73** se preparó mediante la ruta n utilizando ácido *B*-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)borónico (CAS:847818-55-7) y el Producto intermedio 10.

El **ejemplo 74** se preparó mediante la ruta g utilizando 2-cloropirimidina (CAS: 1722-12-9) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 75** se preparó mediante la ruta g utilizando 5-bromo-4-metilpirimidina (CAS: 1439-09-4) y el Producto intermedio 3.

El **ejemplo 76** se preparó mediante la ruta a utilizando los Productos intermedios 3 y 12.

El **ejemplo 77** se preparó mediante la ruta s utilizando bromo(2-metilpropil)magnesio (CAS:926-62-5) y el Producto intermedio 10.

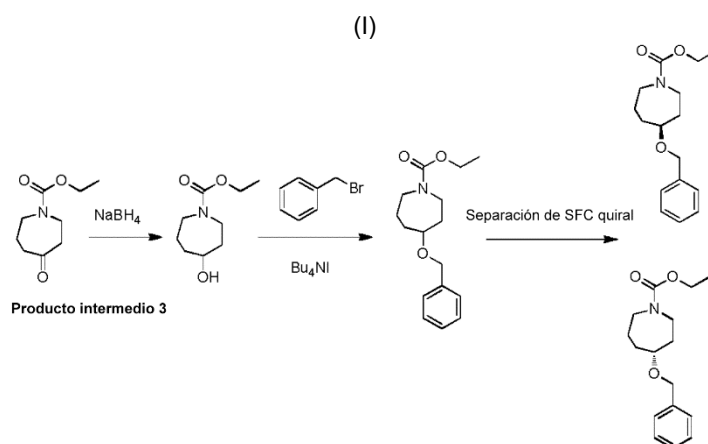
El **ejemplo 78** se preparó mediante la ruta i utilizando 3,5-dimetil-1-(3-pirrolidinil)-1*H*-pirazol (CAS: 1177347 - 39 - 5), ácido 4-formil-1-piperidinacarboxílico, éster 1,1-dimetiletilico (CAS:137076-22-3) y éster metílico de ácido carbonoclorídico (CAS:79-22-1).

El **ejemplo 79** se preparó mediante la ruta i utilizando 3,5-dimetil-1-(3-pirrolidinil)-1*H*-pirazol (CAS: 1177347-39-5), éster 1,1-dimetiletilico de ácido 4-formil-1-piperidinacarboxílico (CAS: 137076-22-3) y éster etílico de ácido carbonoclorhídrico (CAS:541-41-3).

El **ejemplo 80** se preparó mediante la ruta t utilizando 2-(tributilstannil)oxazol (CAS: 145214-05-7) y el Producto intermedio 10.

Ejemplos 81 y 82

Los enantiómeros del compuesto del ejemplo 4 se prepararon según el siguiente procedimiento:



Se añadió borohidruro sódico (0,837 g, 22,11 mmol) a una solución enfriada con hielo/agua de 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (2,048 g, 11,06 mmol) en metanol (10 ml). Después de agitar en atmósfera de nitrógeno durante 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se desecó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó *al vacío* produciendo 4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de etilo (1,937 g, 94 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,18 (t, $J=1,00$ Hz, 3 H) 1,37 - 1,59 (m, 3 H) 1,60 - E70 (m, 1 H) 1,72 - 1,86 (m, 2 H) 3,07 - 3,31 (m, 2 H) 3,32 - 3,44 (m, 2 H) 3,64 (m, $J=7,10$, 3,50 Hz, 1 H) 3,94 - 4,09 (m, 2 H) 4,50 (m, $J=3,40$, 3,40 Hz, 1 H)

Se añadió hidruro sódico (2,476 g, 61,9 mmol) a una suspensión de 4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de etilo (1,932 g, 10,32 mmol) y TBAI (0,762 g, 2,064 mmol) en THF (50 ml) con enfriamiento con hielo/agua. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió (bromometil)benceno (5,29 g, 31,0 mmol) y la reacción se dejó agitando durante 16 minutos. El disolvente se retiró *al vacío*, y el residuo se repartió entre DCM y agua. Los compuestos orgánicos se concentraron *al vacío* antes de purificarlos por cromatografía en columna en sílice eluido con 0 - 30 % de gasolina/acetato de etilo proporcionando 4-(benziloxi)azepan-1-carboxilato de etilo (2,1 g, 73 %).

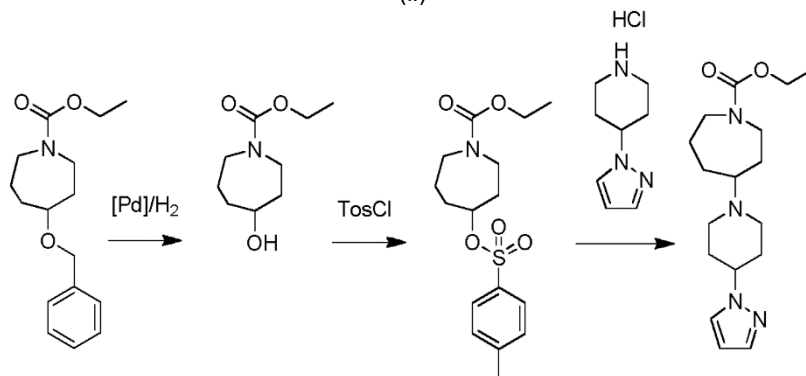
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,16 (t, $J=1,00$ Hz, 3 H) 1,44 - 1,93 (m, 6 H) 3,20 - 3,46 (m, 4 H) 3,50 - 3,64 (m, 1 H) 4,03 (q, $J=1,00$ Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,15 - 7,47 (m, 5 H)

Se separaron 1,95 g de 4-(benziloxi)azepan-1-carboxilato de etilo mediante SFC quiral.

El material bruto se disolvió en 100 mg/ml y a continuación se purificó mediante SFC. Cada inyección fue 0,4 ml (40 mg). La columna usada fue una Lux Amilose 2 $21,2 \times 250$ mm 5 μm . El eluyente fue IPA a 15 %. No se añadió ningún modificador y el caudal fue de 60 ml/min. Las fracciones se concentraron *al vacío* obteniéndose isómero 1 (689,8 mg, 71 %, tiempo de retención = 2,7 min) e isómero 2 (704,2 mg, 72 %, tiempo de retención = 3,7 min).

El análisis final se realizó mediante SFC utilizando una Fux Amilose-2 $4,6 \times 250$ mm 5 μm . El eluyente fue IPA a 15 %. No se añadió ningún modificador y el caudal fue de 4 ml/min.

(ii)



Se hizo pasar una solución de isómero 2, 4-(benziloxi)azepan-1-carboxilato de etilo (700 mg, 2,52 mmol) en MeOH (3 ml) a través de un catcart de 10 % Pd/C en el H-cube (1 ml/min, 60 °C, lleno de H_2). El disolvente se retiró *al vacío* produciendo el isómero 2a, 4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de etilo (478 mg, 100 %).

Se prepararon ésteres de Mosher 4-(((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo)oxi)azepan-1-carboxilato de etilo y 4-(((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo)oxi)azepan-1-carboxilato de etilo y se analizaron según los procedimientos de la bibliografía (ref. Nature protocols, vol. 2, no. 10, 2007, 2451) lo que demostró que el isómero 2a tenía la configuración R.

Se combinaron cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,580 g, 3,04 mmol), 4-hidroxiacepan-1-carboxilato (0,475 g, 2,54 mmol) de (R)-etilo y piridina (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y los compuestos orgánicos se concentraron *al vacío*. La purificación mediante cromatografía en columna, sílice, eluyendo con gasolina a EtOAc proporcionó 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (R)-etilo (444 mg, 51 %) RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,16 (t, $J=1,00$ Hz, 3 H) 1,37 - 1,90 (m, 6 H) 2,43 (s, 3 H) 3,19 - 3,44 (m, 4 H) 4,02 (q, $J=1,00$ Hz, 2 H) 4,54 - 4,79 (m, 1 H) 7,48 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,79 (d, $J=1,00$ Hz, 2 H)

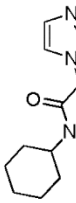
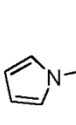
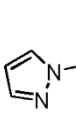
Se combinaron 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (R)-etilo (50 mg, 0,146 mmol) e hidrocloreto de 4-(1H-pirazol-1-il)piperidina (55,0 mg, 0,293 mmol) con KOH (41,1 mg, 0,732 mmol) en acetonitrilo (0,3 ml) en un vial sellado y se calentaron a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua y la fase orgánica se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa eluido con acetonitrilo/agua (con 0,1 % de amoníaco) proporcionando (4S)-4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (7 mg, 13 %).

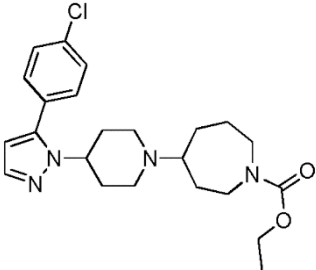
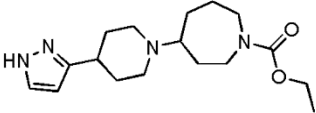
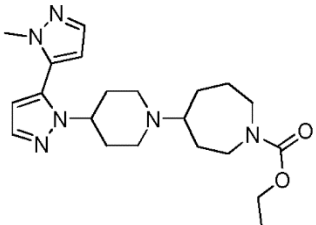
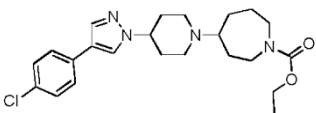
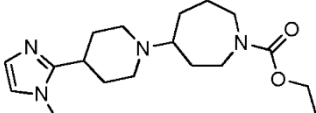
Se preparó (4R)-4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo de la misma manera a partir de 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (S)-etilo.

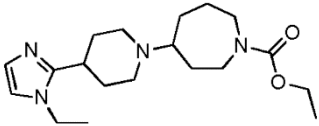
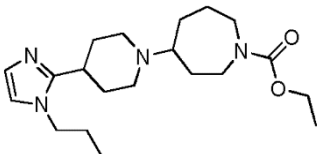
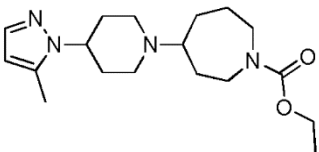
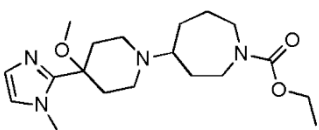
Ejemplos 83 y 84: Los enantiómeros del compuesto del ejemplo 9 se prepararon mediante procesos análogos a los descritos anteriormente para los enantiómeros de los ejemplos 81 y 82.

5 **Ejemplos 85 y 86:** Los enantiómeros del compuesto del ejemplo 35 se prepararon mediante procesos análogos a los descritos anteriormente para los enantiómeros de los ejemplos 81 y 82.

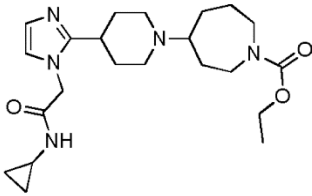
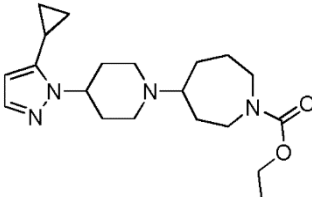
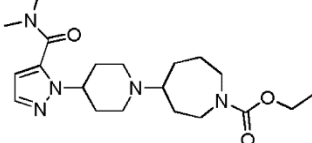
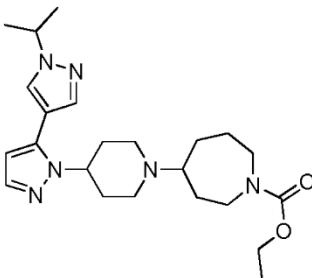
Tabla 2

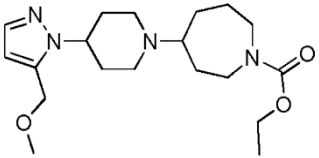
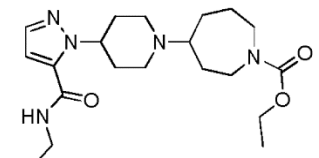
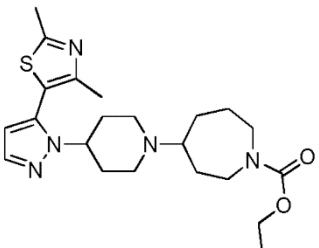
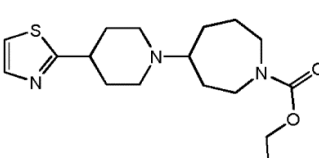
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
1		4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS: 1084976-68-0 y CAS: 29976-53-2	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=6,9, 3H), 1,21-1,35-m, 2H), 1,58-1,75 (m, 4H), 2,15-2,29 (m, 2H), 2,31-2,44 (m, 1H), 2,60-2,76 (m, 4H), 2,81-2,89 (m, 2H), 3,45-3,60 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,98 (q, J=6,9, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,92 (s, 1H)	ES+ 321,2
2		4-(4-{1-[(ciclohexilcarbamil)metil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	Productos intermedios 6 y 3	c	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ 0,93 - 1,19 (m, 3H), 1,26-1,51 (m, 6H), 1,60 - 1,72 (m, 5H), 1,75 - 1,85 (m, 4H), 1,87-2,04 (m, 5H), 2,252,42 (m, 2H), 2,46 - 2,57 (m, 2H), 2,83 - 2,98 (m, 2H), 3,22- 3,38 (m, 2H), 3,48 -3,69 (m, 2H), 3,75 - 3,87 (m, 1H), 4,11 -4,22 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,02 - 5,16 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,10 (s, 1H)	ES+ 460,8
3		4-[4-(1H-pirrolo-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 169751-01-3 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,08-1,20 (m, 3H), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 4H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 1H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 2H), 3,36-4,43 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 1H), 3,91-4,04 (m, 2H), 5,90-5,94 (m, 2H), 6,68-6,80 (m, 2H)	ES+ 320,1
4		4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 762240-09-5 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15(t, J=7,3,3H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 4H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,96- 4,08 (m, 4H), 6,18 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,71 (m, 1H)	ES+ 321,1

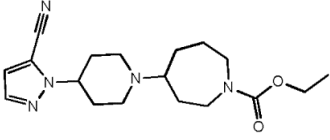
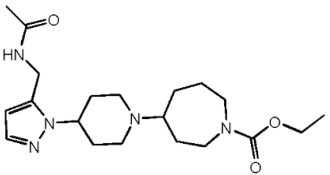
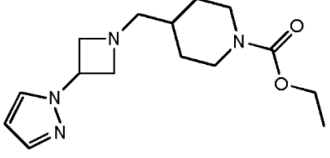
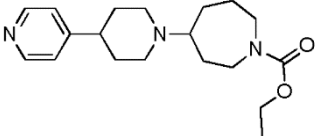
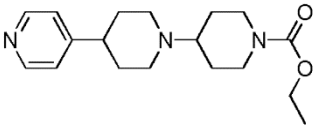
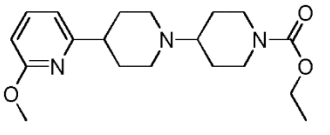
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
5		4-{4-[5-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1679-18-1 y el Producto intermedio 4	d	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,23 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,40-1,68 (m, 1H) 1,81 (d, J=8,08 Hz, 5 H) 2,09 - 2,33 (m, 6 H) 2,41 -2,60 (m, 1H) 2,85 (br. s., 2 H) 3,28 (dd, J=9,47, 4,17 Hz, 2 H) 3,49 (br. s., 2H) 3,92-4,27 (m, 3 H) 6,30 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,59 Hz, 2 H) 7,47 - 7,58 (m, 3 H)	ES+ 431,4
6		4-[4-(1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:278798-08-6 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=7,3, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,45-1,57 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 4H), 2,17-2,29 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,48-2,60 (m, 2H), 2,66-2,77 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,94-4,03 (q, J=7,3, 2H), 4,04-4,09 (m, 1H), 5,94-6,04 (br. s, 1H), 7,31-7,43 (br. s, 1H), 12,31-12,42 (br. s, 1H)	ES+ 321,2
7		4-{4-[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:720702-41-0 y Producto intermedio 4	d	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,23 (t, J=6,69 Hz, 3 H) 1,70- 1,90 (m, 6 H) 2,03 2,10 (m, 1 H) 2,16-2,32 (m, 8 H) 2,75 - 2,93 (m, 1 H) 3,19-3,32 (m, 2 H) 3,41 3,56 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,08 (m, J=6,10 Hz, 2 H) 6,40 (m, J=4,80, 1,80 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=1,00 Hz, 1H)	ES+ 401,4
8		4-{4-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:902836-38-8 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,82-2,05 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,35-2,60 (m, 3H), 2,92 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 4,09 (q, J=7,1 Hz, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,71 + 7,72 (2 x s, 2H)	ES+ 431, 433
9		4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1084976-68-0 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=7,3,3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 3H), 2,18-2,31 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H),	ES+ 335,2

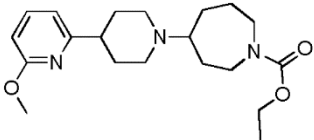
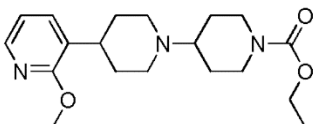
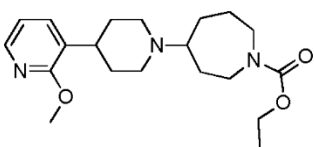
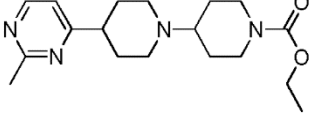
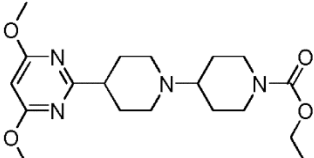
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
					2,672,79 (m, 2H), 3,11-3,23 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 3H), 4,02 (q, J=7,3, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,91 (s, 1H)	
10		4-[4-(1-etil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 75-03-6, CAS: 158654-96-7 y el Producto intermedio 3	b	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 1,00 (t, J=7,3, 3H), 1,15 (t, J=6,9, 3H), 1,331,45 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 4H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,49-2,54 (m, 2H), 2,55-2,67 (m, 1H), 2,71-2,81 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 2H), 3,87 (q, J=6,9, 2H), 4,00 (q, J=7,3, 2H), 6,62-7,01 (br. s, 1H), 6,90-7,01 (br. s, 1H)	ES+ 349,2
11		4-[4-(1-propil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS; 106-94-5, CAS: 158654-96-7 y el Producto intermedio 3	c	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 0,81 (t, J=7,3, 3H), 0,92 (t, J=7,1, 3H), 1,101,20 (m, 2H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 3H), 1,71-1,80 (m, 2H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 2H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 3,103,22 (m, 2H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,78 (t, J=7,3, 2H), 3,99 (q, J=7,1, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,96 (s, 1H)	ES+ 363,2
12		4-[4-(5-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:286961-14-6, CAS: 88054-14-2 y el Producto intermedio 3	h	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (t, 3H), 1,6(m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,92,1 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,34(s, 3H), 3,65 (b, 3H), 3,1 (b, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,1-4,3 (m, 3H), 6,05 (d, 1H), 7,38 (d, 1H)	ES+ 335,2
13		4-[4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	Productos intermedios 2 y 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d ₆) δ 1,17 (td, J = 7,0, 1,4 Hz, 3H), 1,33-1,46 (m, 2H), 1,54- 1,63 (m, 1H), 1,76- 1,79 (m, 3H), 1,952,05 (m, 4H), 2,39 - 2,48 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,173,24 (m,4H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,03 (qd, J = 7,0, 1,8 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (s, 1H)	ES+ 365,2

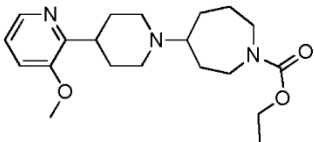
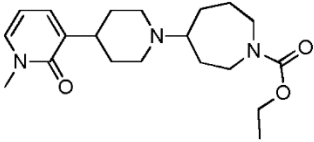
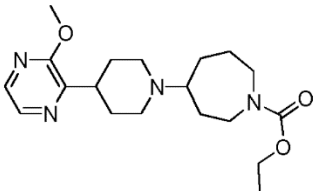
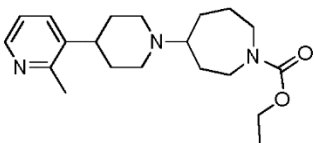
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
14		4-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:640270-01-5 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,17 (t, J=7,4, 3H), 1,35-1,51 (m, 3H), 1,72-1,83 (m, 3H), 2,22-2,35 (m, 2H), 2,38-2,51 (m, 4H), 2,68-2,82 (m, 3H), 3,14-3,25 (m, 2H), 3,31-3,47 (m, 6H), 3,98 (q, J=7,4, 2H), 5,86-6,03 (br. s, 1H), 7,08-7,25 (br. s, 1H)	ES+ 335,2
15		4-(4-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 3619-17-8 y el Producto intermedio 1	e	RMN ¹ H (400 MHz, CD3OD) δ 1,29 (td, J = 7,1, 3,3 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 2,20- 1,46 (m, 10H), 2,73 - 2,47 (m, 3H), 3,06- 2,93 (m, 3H), 3,21 (dt, J = 13,9, 7,0 Hz, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,59 (dt, J = 10,1, 4,9 Hz, 2H), 4,15 (qd, J = 7,1, 3,0 Hz, 2H)	ES+ 365,2
16		4-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:286961-14-6, CAS: 88054-14-2 y el Producto intermedio 3	h	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,92,17 (m, 7H), 2,24 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 3H), 3 (b, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m 2H), 44,2 (m, 3H), 6,06 (d, 1H), 7,54 (d, 1H)	ES+ 335,2
17		4-[4-[3-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-5-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:321848-28-6 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=7,3, 3H), 1,32-1,44 9m, 2H), 1,481,61, (m,3H), 1,73-1,79 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 6H), 2,19-2,31 (m, 2H), 2,39-2,51 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,99 (q, J=7,3, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,92-7,04 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (m, 1H)	ES+ 403,2
18		4-[4-[4-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1205747-45-0 y el Producto intermedio 3		RMN ¹ H (400 MHz, CDC13) δ 1,24- 1,34 (m, 3H), 1,43 - 1,58 (m, 2H), 1,63-1,74 (m, 1H), 1,85 -2,09 (m, 5H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,37 - 2,65 (m, 3H), 2,88 - 3,03 (m, 2H), 3,31 (br. s, 2H), 3,49 - 3,72 (m, 2H), 4,06 - 4,24 (m, 3H), 6,99 - 7,12 (m,2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,73 (s, 1H)	ES+ 415,7

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
19		etilo 4-([1-[(ciclopropilcarbamoil)metil]-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato	CAS: 19047-31-5 y el Producto intermedio 3	c	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 0,38 - 0,50 (m, 2 H) 0,60 - 0,72 (m, 2 H) 1,24 (t, J=6,32 Hz, 3H) 1,36- 1,92 (m, 10 H) 2,25 - 2,38 (m, 2 H) 2,42 - 2,57 (m, 2 H) 2,66 (td, J=7,20, 3,54 Hz, 1 H) 2,76 - 2,90 (m, 2 H) 3,28 (m, J=14,00, 9,50, 4,00 Hz, 2 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 4,09 (q, J=6,57 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,61 (br. s., 1 H) 6,84 (d, J=8,84 Hz, 2 H)	ES+ 418,4 ES- 416,4
20		4-[4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:411235-57-9 y el Producto intermedio 4	d	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 0,63 (dd, J=5,05, 1,77 Hz, 2 H) 0,82- 1,03 (m, 2 H) 1,24 (t, J=6,06 Hz, 3 H) 1,41 - 1,75 (m, 2 H) 1,771,92 (m, 5 H) 2,08 (d, J= 11,87 Hz, 2 H) 2,13 - 2,15 (m, 2 H) 2,42 (d, J=11,37 Hz, 2 H) 2,49 - 2,63 (m, 1 H) 2,91 (br. s., 2 H) 3,31 (dd, J=9,47, 4,17 Hz, 2 H) 3,46-3,60 (m, 2 H) 4,10 (d, J=5,31 Hz, 2 H) 4,32 (s, 1 H) 5,84 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,28 (d, J=1,26 Hz, 1 H)	ES+ 361,4
21		4-{4-[5-(dimetilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 124-40-3 y el Producto intermedio 4	f	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (t, 3H), 1,4-1,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,92,05 (m, 5H), 2,2 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,6 (t, 1H), 2,95 (b, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,12 (q, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,52 (d, 1H)	ES+ 392,2
22		4-(4-{5-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]-1H-pirazol1-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1201643-90-4 y el Producto intermedio 4	d	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=6,57 Hz, 3 H) 1,37 - 1,73 (m, 8 H) 1,78 - 1,92 (m, 6 H) 2,12 (m, J=4,30 Hz, 2 H) 2,37 (d, J= 11,62 Hz, 2 H) 2,48- 2,62 (m, 1 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,17-3,37 (m, 2 H) 3,51 (m, J=5,60 Hz, 2 H) 4,09 (q, J=6,57 Hz, 2 H) 4,13 - 4,27 (m, 1 H) 4,48 - 4,65 (m, 1 H) 6,25 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=1,26 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,74 (s, 1 H)	ES+ 429,4

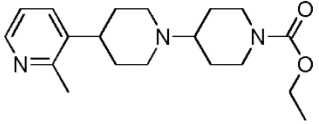
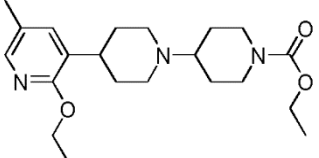
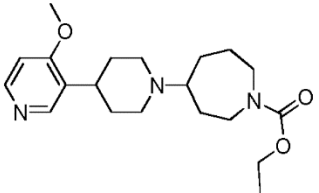
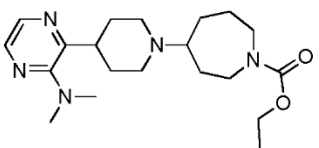
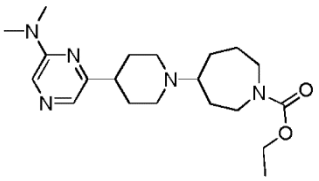
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
23		4-{4-[5-(metoximetil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1- de etilo carboxilato	Productos intermedios 7 y 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) 8 1,18 -1,29 (m, 3 H) 1,40- 1,92 (m, 8 H) 2,01 - 2,22 (m, 3 H) 2,27 - 2,45 (m, 2 H) 2,49 - 2,62 (m, 1 H) 2,90 (br. s., 2 H) 3,20 - 3,38 (m, 5 H) 3,42 -3,62 (m, 2 H) 4,01 - 4,19 (m, 3 H) 4,47 (s, 2 H) 6,20 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=1,00 Hz, 1 H)	ES+ 365,4
24		4-(4-{5-[(ciclopropilmetil)carbamoiil] -1H-pirazol-1-il}piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 2516-47-4 y el Producto intermedio 4	f	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 0,02 (d, J=5,05 Hz, 2 H) 0,26 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 0,99 (s, 3 H) 1,65 (d, J=11,37 Hz, 5 H) 1,76-1,87 (m,3H) 1,90 (s, 10 H) 2,022,21 (m, 2 H) 2,94 (t, J=6,32 Hz, 2 H) 2,99-3,11 (m, 2 H) 3,72 -3,94 (m,2H)6,38 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,21 (d, J=1,77 Hz, 1 h)	ES+ 418,8, ES- 416,8
25		4-{4-[5-(dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:936361-37-4 y el Producto intermedio 4	d	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,23 (t, J=6,95 Hz, 3 H) 1,37-1,91 (m, 7 H) 2,11 (dd, 1=11,49,5,68 Hz, 3 H) 2,19 - 2,34 (m, 5 H) 2,41 - 2,57 (m, 1 H) 2,68 (s, 3 H) 2,79-2,95 (m, 2 H) 3,28 (m, J=9,50, 4,20 Hz, 2 H) 3,42 -3,60 (m, 2 H) 3,854,01 (m, 1 H) 4,08 (q, J=6,80 Hz, 2 H) 6,33 (d, J=1,77 Hz, 1H) 7,55 (d, J=1,52 Hz, 1 H)	ES+ 432,4
26		4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il] azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 788822-03-7 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) S 1,24 (t, J=6,95 Hz, 3 H) 1,41 - 1,58 (m, 2 H) 1,59 - 1,79 (m, 3 H) 1,81 - 1,94 (m, 3 H) 2,07 (m, J=12,60 Hz, 2 H) 2,38 (q, J=11,45 Hz, 2 H) 2,51 (m, J=8,80, 8,80 Hz, 1 H) 2,87 (m, J=9,50, 9,50 Hz, 2 H) 2,93 - 3,10 (m, 1 H) 3,28 (m, J=14,00, 9,50,4,00 Hz, 2 H) 3,43 - 3,59 (m, 2 H) 4,09 (q, J=6,99 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=3,28 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=3,03 Hz, 1 H)	ES+ 338,3

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
27		4-[4-(5-ciano-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 557-21-1 y el Producto intermedio 4	1	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (t, 3H), 1,6 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,92,1 (m, 5H), 2,25 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 3H), 3,0 (b, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,45 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,65 (d, 1H)	ES+ 346,1
28		4-{4-[5-(acetamido metil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	Ejemplo 27 y CAS; 75-36-5	m	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (m, 4H), 1,41,6 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 2,0 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 2,45-2,65 (m, 3H), 2,95 (b, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,47 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 7,41 (d, 1H)	ES+ 392,2
29		4-[[3-(1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS: 288-13-1, CAS: 254454-54-1, CAS: 137076-22-3 y CAS: 541-41-3	l	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN - d ₃) δ 0,93 - 1,13 (m, 2 h) 1,23 (t, 1=7,07 Hz, 3 H) 1,43 - 1,61 (m, 1 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 2,41 (m, J=7,10 Hz, 2 h) 2,68 - 2,84 (m, 1 H) 3,32 - 3,45 (m, 2 H) 3,72 (m, J=7,50, 7,50 Hz, 2 H) 3,95 - 4,14 (m, 4 H) 4,85 - 5,02 (m, 1 H) 6,21-6,33 (m, 1 H) 7,49 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=2,02 Hz, 1 H)	ES+ 293,3
30		4-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:581-45-3 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,24 (t, J=6,3 Hz, 3H). 1,54 (m, 3H), 1,67 (m, 3H), 1,85 (m, 5H), 2,3-2,5 (m, 3H), 2,87 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 4,09 (q, J=6,3 Hz, 2H), 7,15 (brs, 2H), 8,46 (brs, 2H)	ES+ 332
31		4-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS:581-45-3 y CAS:29976-53-2	a	RMN ¹ H (400 MHz, CDC1) δ 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,42-1,93 (m, 8H), 2,26-2,54 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 3,01 (brs, 2H), 4,08 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,16 (brs, 2H), 7,15 (d, J=5,5 Hz, 2H), 8,46 (d, J=5,5 Hz, 2H)	ES+ 318
32		4-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS:40473-07-2 y CAS:29976-53-2	g	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,24 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,41-1,96 (m, 8H), 2,31-2,64 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,08 (q, J=7,2 Hz, 2H),	ES+ 348

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
					4,17 (m,2H), 6,53 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H)	
33		4-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:40473-07-2 y Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,24 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,40-1,72 (m, 6H), 1,75-2,05 (m, 5H), 2,32-2,60 (m, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,09 (q, J=6,8 Hz, 2H), 6,53 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,73 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,7 Hz, 1H)	ES+ 362
34		4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS: 13472-59-8 y CAS:29976-53-2	g	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,45 (dd, J=12, 4,2 Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,82 (m, 4H), 2,34 (t, J=11,2, 2H), 2,48 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 3,00 (d, J=11,1, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,08 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,16 (m, 2H), 6,84 (dd, J=7,2, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=7,2, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=4,9, 1,5 Hz, 1H)	ES+ 348
35		etilo 4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato	CAS: 13472-59-8 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,24 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,41-1,71 (m, 6H), 1,77-2,01 (m, 4H), 2,33-2,55 (m, 3H), 2,71-2,93 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,91 (s,3H), 4,09 (q, J=6,8 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=7,2, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=4,9, 1,6 Hz, 1H)	ES+ 362
36		4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS:949100-33-8 y CAS:29976-53-2	a	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,23 (m, 3H), 1,45 (qd, J=12,1,4,3 Hz, 2H), 1,71-1,84 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,33 (t, J=11 Hz, 2H), 2,44-2,65 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 3,02 (d, J=11 Hz, 2H), 4,13-4,20 (m, 4H), 6,98 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J=5,2 Hz, 1H)	ES+ 333
37		4-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS:849924-99-8 y CAS:29976-53-2	a	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3H), 1,44 (dd, J=12, 4,2 Hz, 2H), 1,76-1,92 (m, 4H), 1,94-2,15 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,97	ES+ 379

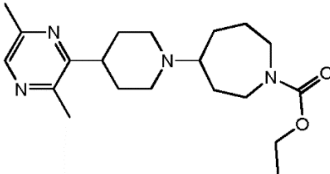
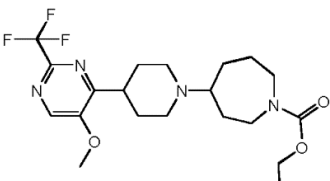
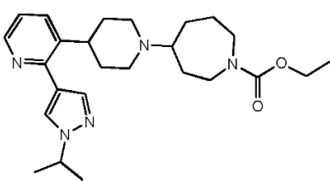
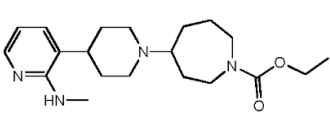
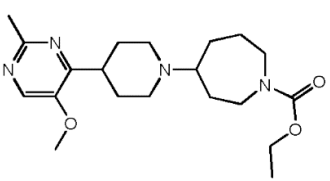
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
					(m, 2H), 3,90 (s, 6H), 4,08 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,16 (m, 2H), 5,84 (s, 1H)	
38		4-[4-(3-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 24100-18-3 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO D6) δ 1,68 - 1,92 (m, 3 h) 2,01 - 2,47 (m, 8 H) 2,62 - 2,75 (m, 4 H) 2,80 - 2,99 (m, 2 H) 3,00 - 3,14 (m, 1 H) 3,30 - 3,50 (m, 2 H) 3,53 - 3,68 (m, 1H) 3,85 (ddd, 1=13,96, 9,41,4,17 Hz, 2 H) 4,39 (s, 3 H) 4,58 - 4,73 (m, 2 H) 7,62 - 7,75 (m, 1 H) 7,82 (d, =8,34 Hz, 1 H) 8,65 (d, J=4,55 Hz, 1 H)	ES+ 362,4
39		4-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	Productos intermedios 5 y 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,14-1,30 (m, 3 H) 1,38 - 1,58 (m, 2 H) 1,711,91 (m, 4 H) 1,98-2,03 (m, 4 H) 2,27 - 2,90 (m, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 3,46 (s, 4 H) 4,08 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 6,14 (s, 1 H) 7,15-7,23 (m, 1 H) 7,28 - 7,37 (m, 1 H)	ES+ 362,4
40		etilo 4-[4-(3-metoxipirazin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato	CAS: 1209905-41-8 y Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, J=6,19 Hz, 3 H) 1,37- 1,92 (m, 10 H) 2,37 (m, J= 10,60 Hz, 2 H) 2,46- 2,57 (m, 1 H) 2,81 - 3,02 (m, 3 H) 3,29 (m, J=13,80, 9,40,4,00 Hz, 2 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,09 (q, J=6,74 Hz, 2 H) 7,95 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=2,78 Hz, 1 H)	ES+ 363,0
41		4-[4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:38749-79-0 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, J=6,19 Hz, 3 H) 1,40-1,80 (m, 7 H) 1,88 (d, J=10,86 Hz, 3 H) 2,302,60 (m, 6 H) 2,64 - 2,78 (m, 1 H) 2,90 (m, J=9,20, 9,20 Hz, 2 H) 3,20-3,35 (m, 2 H) 3,52 (m, J=9,20, 9,20,4,70 Hz, 2 H) 4,10 (q, J=6,65 Hz, 2 H) 7,14 (dd, J=7,83, 4,80 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 8,28 (dd, J=4,67, 1,39 Hz, 1 H)	ES+ 346,0

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
42		4-[4-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:760207-82-7 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=6,19 Hz, 3 H) 1,34 (t, J=6,95 Hz, 3 H) 1,40-1,92 (m, 10 H) 2,22 (s, 3 H) 2,27 - 2,56 (m, 3 H) 2,65 - 2,77 (m, 1 H) 2,88 (m, J=9,10, 9,10 Hz, 2 H) 3,22 - 3,38 (m, 2 H) 3,43,3,62 (m, 2 H) 4,09 (q, J=6,65 Hz, 2 H) 4,33 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 7,77 (s, 1 H)	ES+ 390,0
43		etilo 4-[4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato	CAS: 124432-63-9 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=6,44 Hz, 3 H) 1,38 - 1,93 (m, 10 H) 2,37 (q, J=10,95 Hz, 2 H) 2,47 - 2,57 (m, 1 H) 2,70 - 2,83 (m, 1 H) 2,86 - 2,96 (m, 2 H) 3,19-3,37 (m, 2 H) 3,52 (m, J=9,20, 9,20, 4,50 Hz, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 4,09 (q, J=6,82 Hz, 2 H) 7,75 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H)	ES+ 430,4
44		4-[4-(3-metoxipiridin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 109911-38-8 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=6,32 Hz, 3 H) 1,38 - 1,93 (m, 10 H) 2,37 (m, J=10,90, 10,90, 10,90 Hz, 2 H) 2,46-2,59 (m, 1 H) 2,72 - 2,98 (m, 3 H) 3,14-3,35 (m, 2 H) 3,43 - 3,60 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,09 (q, J=6,82 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=4,80 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H)	ES+ 362,3
45		4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:50720-12-2 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=6,44 Hz, 3 H) 1,40-1,93 (m, 8 H) 2,11 2,19 (m, 4 H) 2,24-2,43 (m, 2 H) 2,46 - 2,61 (m, 2 H) 2,80-2,98 (m, 2 H) 3,20 3,37 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,09 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 7,17 (s, 1 H) 8,03-8,17 (m, 2 H)	ES+ 362,3

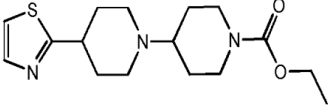
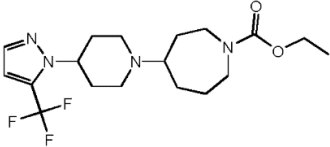
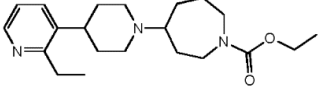
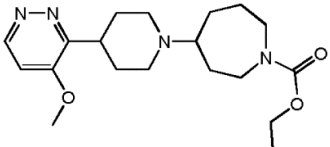
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
46		4-[4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS:38749-79-0 y CAS:29976-53-2	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,34-1,50 (m, 2 H) 1,52 - 1,70 (m, 2 H) 1,78 (m, J=6,80 Hz, 4 H) 2,36 (s, 2 H) 2,43 - 2,59 (m, 4 H) 2,63 2,88 (m, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,96 - 4,23 (m, 4 H) 7,07 - 7,23 (m, 1 H) 7,49 7,65 (m, 1 H) 8,22 - 8,34 (m, 1 H)	ES+ 332,4
47		4-[4-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS:760207-82-7 y CAS:29976-53-2	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,29-1,50 (m, 5 H) 1,59 (m, J=12,30, 3,40 Hz, 2 H) 1,73 - 1,85 (m, 4 H) 2,262,38 (m, 2 H) 2,42 - 2,56 (m, 1 H) 2,68 - 2,89 (m, 3 H) 3,00 (d, J=11,37 Hz, 2 H) 3,96 - 4,16 (m, 4 H) 4,33 (q, J=6,91 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,78 (s, 1 H)	ES+ 376,4
48		4-[4-(4-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:82257-09-8 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (s, 3 H) 1,56 - 1,92 (m, 4 H) 2,07-2,23 (m, 12 H) 2,30 - 2,60 (m, 2 H) 2,73 - 3,01 (m, 1 H) 3,17 - 3,61 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,10 (q, J=1,00 Hz, 2 H) 6,78 - 6,93 (m, 1 H) 8,23 - 8,36 (m, 2 H)	ES+ 362,4
49		4-[4-[3-(dimetilamino)pirazin-2-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1316220-75-3 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN - d3) δ 1,24 (t, J=6,69 Hz, 3 H) 1,40 - 1,92 (m, 10 H) 2,35 (d, J=11,37 Hz, 2 H) 2,44 - 2,60 (m, 2H) 2,88 (m, J=9,00, 9,00 Hz, 2 H) 3,09 (s, 6 H) 3,29 (m, J=9,30 Hz, 2 H) 3,43 - 3,62 (m, 2 H) 4,09 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 7,68 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=1,00 Hz, 1 H)	ES+ 376,4
50		4-[4-[6-(dimetilamino)pirazin-2-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1316227-13-0 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, J=1,00 Hz, 3 H) 1,42-1,93 (m, 10 H) 2,37 (m, J=11,60 Hz, 2 H) 2,47 - 2,58 (m, 1 H) 2,74 - 3,07 (m, 9 H) 3,31 (m, J=9,30, 4,00 Hz, 2 H) 3,52 (m, J=13,90, 4,50 Hz, 2 H) 4,10 (q, J=1,00 Hz, 2 H) 7,98 (d, J=2,53 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=2,53 Hz, 1 H)	ES+ 376,4

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
51		4-[4-(4-metoxipirimidin-5-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:4319-85-1 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, J=6,44 Hz, 3 H) 1,38-1,92 (m, 10 H) 2,35 (q, J=10,86 Hz, 2 H) 2,51 (m, J=9,90, 9,90 Hz, 1 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 2,83 - 2,99 (m, 2 H) 3,16 -3,38 (m, 2 H) 3,44 - 3,61 (m, 2 H) 3,98 (s, 3 H) 4,09 (q, J=6,65 Hz, 2 H) 8,32 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H)	ES+ 363,4
52		4-{4-[2-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 76-04-0 y el Producto intermedio 8	j	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN - d3) δ 1,24 (t, J=6,06 Hz, 3 H) 1,37 - 1,93 (m, 10 H) 2,31 - 2,45 (m, 2 H), 2,48 - 2,56 (m, 1 H), 2,70 - 2,84 (m, 1 H), 2,85 - 2,97 (m, 2 H), 3,21 - -3,35 (m, 2 H), 3,44 - 3,61 (m, 2 H), 4,09 (q, J=6,82 Hz, 2 H), 7,18 (dd, J=7,45, 4,93 Hz, 1 H), 7,28 - 7,80 (m, 2 H), 8,06 (dd, J=4,93, 1,64 Hz, 1 H)	ES+ 398,4
53		4-[4-(2-etoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 75-03-6 y el Producto intermedio 8	k	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, J=6,44 Hz, 3 H) 1,36 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,44 - 1,74 (m, 5 H) 1,75 - 1,92 (m, 5 H) 2,37 (m, J=11,10 Hz, 2 H) 2,46-2,57 (m, 1 H) 2,70 - 2,82 (m, 1 H) 2,84-2,97 (m, 2 H) 3,19 - 3,36 (m, 2 H) 3,45 -3,60 (m, 2 H) 4,09 (q, J=6,80 Hz, 2 H) 4,37 (q, J=6,99 Hz, 2 H) 6,88 (dd, J=7,33, 5,05 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 7,87 - 8,00 (m, 1 H)	ES+ 376,4
54		4-(4-{2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metoxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 36958-61-9 y el Producto intermedio 8	k	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d3) δ 1,24 (t, JM,00 Hz, 3 H) 1,72-1,94 (m, 9 H) 2,07 - 2,13 (m, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,31 -2,58 (m, 3 H) 2,692,81 (m, 1 H) 2,83 - 2,97 (m, 2 H) 3,21 - 3,39 (m, 2 H) 4,08 (q, J=1,00 Hz, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 6,27 (s, 1 H) 6,88 - 7,06 (m, 1 H) 7,59 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=1,00 Hz, 1 H)	ES+ 443,4

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
55		4-{4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:75-30-9 y el Producto intermedio 8	k	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=6,32 Hz, 3 H) 1,33 (d, J=6,06 Hz, 6 H) 1,44-1,93 (m, 10 H) 2,36 (m, 1=11,40 Hz, 2 H) 2,462,59 (m, 1 H) 2,66 - 2,80 (m, 1 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,17-3,35 (m, 2 H) 3,50 (m, J=4,30 Hz, 2 H) 4,09 (q, J=6,80 Hz, 2 H) 5,23-5,41 (m, 1 H) 6,86 (dd, J=7,33, 5,05 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=4,80 Hz, 1 H)	ES+ 390,4
56		4-{4-[1-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS:590-17-0 y el Producto intermedio 8	k	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=6,57 Hz, 3 H) 1,41 - 1,92 (m, 10 H) 2,37 (m, J=11,40 Hz, 2 H) 2,46 - 2,56 (m, 1 H) 2,66 - 2,78 (m, 1 H) 2,80 - 2,95 (m, 2 H) 3,19 - 3,35 (m, 2 H) 3,44-3,60 (m, 2 H) 4,09 (q, J=6,80 Hz, 2 H) 4,79 (s, 2 H) 6,26 (t, J=1,00 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=1,00 Hz, 1 H)	ES+ 387,4
57		etilo 4-[4-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il] azepan-1-carboxilato	CAS: 75-03-6 y el Producto intermedio 8	k	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,15 - 1,33 (m, 6 H) 1,36 - 1,93 (m, 10 H) 2,36 (m, 1=11,40 Hz, 2 H) 2,462,57 (m, 1 H) 2,65 - 2,78 (m, 1 H) 2,80 - 2,92 (m, 2 H) 3,29 (m, J=10,10 Hz, 2 H) 3,50 (m, J=4,00 Hz, 2 H) 3,95 (q, J=7,16 Hz, 2 H) 4,09 (q, J=7,10 Hz, 2 H) 6,16 (t, 1=6,82 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=6,57 Hz, 1 H)	ES+ 376,4
58		4-[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il] azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 102830-75-1 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, J=1,00 Hz, 3 H) 1,39 - 1,92 (m, 8 H) 1,90 - 1,96 (m, 2 H) 2,43 (m, J=11,10 Hz, 2 H) 2,53 - 2,66 (m, 1 H) 2,70 - 2,82 (m, 1 H) 2,86-3,02 (m, 2 H) 3,17 - 3,37 (m, 2 H) 3,52 (dd, J=13,01, 7,20 Hz, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,09 (q, J=6,82 Hz, 2 H) 7,54 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=2,53 Hz, 1 H)	ES+ 396,3

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
59		4-[4-(3,6-dimetilpirazin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 95-89-6 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN-d ₃) δ ppm 1,13 - 1,29 (m, 3 H) 1,52 (d, J=9,60 Hz, 2 H) 1,64 - 1,93 (m, 8 H) 2,282,57 (m, 9 H) 2,73 - 2,99 (m, 3 H) 3,19 - 3,37 (m, 2 H) 3,52 (m, J=14,10 Hz, 2 H) 0,1 - 4,17 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H)	ES+ 361,4
60		4-{4-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 808770-41-4 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ ppm 1,24 (t, J=6,95 Hz, 3 H) 1,40 - 1,93 (m, 10 H) 2,37 (m, J=9,30 Hz, 2 H) 2,46 - 2,67 (m, 1 H) 2,92 (m, J=9,10, 9,10 Hz, 2 H) 3,11 (m, J=5,80 Hz, 1 H) 3,20 - 3,38 (m, 2 H) 3,43 - 3,60 (m, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 4,09 (q, J=7,07 Hz, 2 H) (s, 1 H)	ES+ 431,4
61		4-(4-{2-[1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 879487-10-2 y el Producto intermedio 10	n	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (t, 3H), 1,7-1,9 (m, 5H), 1,6 (d, 8H), 1,9 -2,2 (m, 3H), 2,55(s, 2H), 2,75 (s, 1H), 3,1 (s, 3H), 3,4 (q, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,35 (d, 1H)	ES+ 440,2
62		4-{4-[2-(metilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 593-51-1 y el Producto intermedio 10	p	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3 (t, 3H), 1,5 -1,65 (m, 2H), 1,7 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,0-2,15 (m, 3H), 2,5 (m, 1H), 2,6-2,7 (m, 3H), 2,9 (d, 3H), 3,0 (d, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,15 (m,2H), 6,6 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,85 (d, 1H)	ES+ 361,1
63		4-[4-(5-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il] azepan-1-carboxilato de etilo	Producto intermedio 11 y el Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ ppm 1,25 (t, J=1,00 Hz, 3 H) 1,38 - 1,92 (m, 9 H) 2,34 (m, J=11,60 Hz, 2 H) 2,43 - 2,53 (m, 1 H) 2,47 -2,61 (m, 4 H) 2,89 (m, J=9,50, 9,50 Hz, 2 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,22-3,39 (m, 2 H) 3,51 (m, J= 14,00, 4,70 Hz, 2 H) 3,76-3,92 (m, 3 H) 4,02 - 4,20 (m, 2 H) 8,21 (s, 1 H)	ES+ 377,4

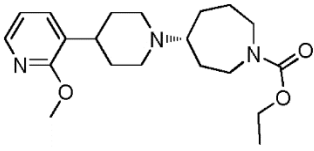
Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
64		4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 847818-74-0 y el Producto intermedio 10	n	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 1,3 (t, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,7 (m, 4H), 1,85 (d, 3H), 2,2 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,5 (m, 2H), 3,7 (s, 3H), 4,1 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H)	ES+ 412,2
65		4-{4-[2-(dimetilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 506-59-2 y el Producto intermedio 10	p	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,3(m, 3H), 1,5-1,65 (m, 3H), 1,7-1,85 (m, 5H), 1,952,15 (m,3H), 2,5-2,65 (m, 3H), 2,8 (s, 6H), 3,0 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 4,15 (m,2H), 7,05 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,05 (s, 1H)	ES+ 375,2
66		4-{4-[2-(ciclopropilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 411235-57-9 y el Producto intermedio 10	n	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ CN) δ 0,9 -1,0 (m, 2H), 1,05 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,45 -1,55 (m,2H), 1,851,95 (m, 5H), 2,15-2,35 (m, 3H), 2,35-2,5 (m, 2H), 2,52,6 (m, 1H), 2,85-3,0 (m, 3H), 3,3 (t, 2H), 3,5 (m, 2H), 4,1 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,25 (d, 1H)	ES+ 372,1
67		4-{4-[2-[(ciclopropilmetil)amino]piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 2516-47-4 y el Producto intermedio 10	p	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 0,35 (m, 2H), 0,5 (m,2H), 1,2 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,5 -1,65 (m,2H), 1,7-1,8 (m, 3H), 1,85-2,0 (d, 3H), 2,0-2,15 (m, 2H), 2,5-2,7 (q, 4H), 2,9-3,0 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,35-3,5 (m, 2H), 3,553,65 (m,2H), 4,15 (m, 2H), 6,6 (t, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H)	ES+ 401,2

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
68		4-[4-(1,3-tiazol-2-yl)piperidin-1-yl]piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS: 788822-03-7 y CAS:29976-53-2	a	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃ -d ₃) δ ppm 1,23 (t, J= 7,07 Hz, 3H) 1,41 (m, J=12,10, 12,10, 12,10,4,40 Hz, 2 H) 1,60 - 1,85 (m, 4 H) 2,09 (d, J=12,38 Hz, 2 H) 2,35 (m, J=11,60, 11,60, 1,90 Hz, 2 H) 2,49 (m, J=11,30, 11,30, 3,40,3,40 Hz, 1 H) 2,78 (m, J=11,60, 11,60 Hz, 2 H) 2,90 - 3,12 (m, 3 H) 3,84 - 4,19 (m, 4 H) 7,36 (d, J=3,28 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=3,28 Hz, 1 H)	ES+ 324,4
69		4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-yl]piperidin-1-yl}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 20154-03-4 y el Producto intermedio 3	q	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,3 (t, 3H), 1,7-1,5 (m,2H), 1,75 (m, 1H),2,1- 1,9 (m, 5H), 2,2-2,4 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,6 (d, 1H)	ES+ 389,1
70		4-[4-(2-etilpiridin-3-yl)piperidin-1-yl]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 925-90-6 y el Producto intermedio 10	r	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,25 (t, 3H), 1,5-1,7 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,8 (m, 4H), 1,95 (m, 1H),2,1- 2,0 (m, 2H), 2,5-2,7 (m, 3H), 2,9-2,8 (m, 3H), 3,0 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,3 (d, 1H)	ES+ 360,1
71		4-[4-(4-metoxipiridazin-3-yl)piperidin-1-yl]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1677-81-2 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 - 1,22 (m, 3 H) 1,31 - 1,98 (m, 10 H) 2,20 - 2,48 (m, 3 H) 2,73 - 2,92 (m, 2 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,15 - 3,27 (m, 2 H) 3,39 - 3,57 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,04 (q, J=1,00 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=6,06 Hz, 1 H) 8,88 (d, J=5,81 Hz, 1 H)	ES+ 363,3

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
72		4-[4-(6- etoxipiridin-2- il)piperidin-1- il]piperidina-1- carboxilato de etilo	CAS: 42144-78-5 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN-d ₃) δ ppm 1,24 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,29- 1,50 (m, 5 H) 1,67- 1,92 (m, 6 H) 2,31 (td, 1=11,62,2,27 Hz, 2 H) 2,40 - 2,63 (m, 2 H) 2,79 (m, J= 11,60, 11,60 Hz, 2 H) 3,00 (d, J= 11,62 Hz, 2 H) 3,94 - 4,18 (m, 4 H) 4,36 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 6,54 (d, J=8,34 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 7,56 (t, 1=7,71 Hz, 1 H)	ES+ 362,4
73		4-[4-[2-(1-metil- 1H-pirazol-4- il)piperidin-3- il]piperidin-1- il]azepan-1- carboxilato de etilo	CAS: 847818-55-7 y el Producto intermedio 10	n	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD) δ 1,25 (t, 3H), 1,45-1,8 (m, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,9-2,1 (m, 3H), 2,5 (m, 2H), 2,7 (m, 1H) 3,0 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,4 (d, 1H)	ES+ 412,2
74		4-[4-(pirimidin- 2-il)piperidin-1- il] azepan-1- carboxilato de etilo	CAS: 1722-12-9 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) 8 ppm 1,24 (t, J=6,32 Hz, 3H) 1,40- 1,92 (m, 8 H) 2,10-2,21 (m, 2 H) 2,29 -2,61 (m, 3 H) 2,69 - 3,00 (m, 3 H) 3,29 (m, J=13,90, 9,50,4,20 Hz, 2 H) 3,52 (m, J=13,40 Hz, 2 H) 4,09 (q, J=6,60 Hz, 2 H) 7,21 (m, J=4,90, 4,90 Hz, 1 H) 8,68 (m, J=4,80 Hz, 2 H)	ES+ 333,4
75		4-[4-(4- metilpirimidin-5- il)piperidin-1-il] azepan-1- carboxilato de etilo	CAS: 1439-09-4 y el Producto intermedio 3	g	RMN ¹ H (400 MHz, ACETONITRILLO-d ₃) δ ppm 1,24 (t, J=6,06 Hz, 3 H) 1,41 - 1,93 (m, 10 H) 2,292,47 (m, 2 H) 2,48 - 2,57 (m, 4 H) 2,62 - 2,78 (m, 1 H) 2,84- 2,98 (m, 2 H) 3,20 - 3,37 (m, 2 H) 3,44 -3,63 (m, 2 H) 4,10 (q, J=6,30 Hz, 2 H) 8,53 (s, 1 H) 8,83 (s, 1 H)	ES+ 347,4
76		4-[4-[2-(1,3- tiazol-4- ilmetoxi)piperidin- 3-il]piperidin-1- il]azepan-1- carboxilato de etilo	Producto intermedio 12 e Producto intermedio 3	a	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ 1,24 (t, 1=1,00 Hz, 3 H) 1,55 (m, 2H) 1,6- 1,9 (m, 8 H) 2,4 - 3,2 (m, 6 H) 3,3 (m, 2 H) 3,55 (m, 2H) 4,1 (q, J=1,00 Hz, 2 H) 5,55 (s, 2 H) 6,95 (m, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 8,05 (m, 1 H) 8,9 (s, 1H)	ES+ 445,4

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
77		4-{4-[2-(2-metilpropil)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 926-62-5 y el Producto intermedio 10	s	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ ppm 0,94 (d, J=6,57 Hz, 6 H) 1,18- 1,29 (m, 3 H) 1,42- 1,94 (m, 7 H) 2,08 2,12 (m, 2 H) 2,38 -3,06 (m, 8 H) 3,19-3,37 (m, 2 H) 3,44 - 3,67 (m, 2 H) 3,97 4,18 (m, 2 H) 7,08- 7,20 (m, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 8,22 - 8,39 (m, 1 H)	ES+ 388,5
78		4-{[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de metilo	CAS: 1177347-395, CAS: 13707622-3 y CAS: 7922-1	i	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ ppm 1,05 (qd, 1=12,04,3,79 Hz, 2 H) 1,53 - 1,83 (m, 3 H) 2,15 -2,41 (m, 10 H) 2,54 - 2,87 (m, 5 H) 3,01 (m, J=8,60, 8,60 Hz, 1 H) 3,63 (s, 3 H) 4,05 (m, J=11,10 Hz, 2 H) 4,63- 4,86 (m, 1 H) 5,78 (s, 1 H)	ES+ 321,4
79		4-{[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de etilo	CAS: 1177347-395, CAS: 13707622-3 y CAS: 541-41-3	l	RMN ¹ H (400 MHz, MeCN- d ₃) δ ppm 1,05 (qd, 1=12,00,3,92 Hz, 2 H) 1,23 (t, J=7,07 Hz, 3 H) 1,571,86 (m, 3 H) 1,98-2,00 (m, 2 H) 2,15- 2,43 (m, 8 H) 2,52-2,85 (m, 5 H) 3,01 (m, J=8,60, 8,60 Hz, 1 H) 4,08 (m, J=7,10, 7,10, 7,10 Hz, 4 H) 4,60 - 4,83 (m, 1 H) 5,78 (s, 1 H)	ES+ 335,5
80		4-{4-[2-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 145214-05-7 y el Producto intermedio 10	t	RMN ¹ H (300 MHz, MeCN- d ₃) δ ppm 1,21 (t, J=6,99 Hz, 3 H) 1,39 - 1,55 (m, 1 H) 1,58 - 1,73 (m, 2 H) 1,73 - 1,90 (m, 5 H) 2,24-2,39 (m, 2 H) 2,43 - 2,54 (m, 1 H) 2,86 (br. s., 2H) 3,18- 3,33 (m, 2 H) 3,41 -3,66 (m, 3 H) 4,07 (q, J=6,99 Hz, 2 H) 7,32 (s, 1 H) 7,42 (dd, J=7,93, 4,53 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,12 Hz, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,52 (dd, J=4,53, 1,51 Hz, 1 H)	ES+ 399,4

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
81		(4S)-4-[4-(1H-pirazol-1-yl)piperidin-1-yl]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 690261-87-1 y 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (R)-etilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=7,3, 3H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 4H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,96- 4,08 (m, 4H), 6,18 (m, 1H), 7,30- 7,40 (m, 1H), 7,71 (m, 1H)	ES+ 321,1
82		(4R)-4-[4-(1H-pirazol-1-yl)piperidin-1-yl]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 690261-87-1 y 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (S)-etilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=7,3,3H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 4H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,96- 4,08 (m, 4H), 6,18 (m, 1H), 7,30- 7,40 (m, 1H), 7,71 (m, 1H)	ES+ 321,1
83		etilo (4S)-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl]azepan-1-carboxilato	CAS: 1084976-68-0 y 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (R)-etilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=7,3,3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 3H), 2,18-2,31 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,672,79 (m,2H), 3,11-3,23 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 3H), 4,02 (q, J=7,3, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,91 (s, 1H)	ES+ 335,2
84		(4R)-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-yl)piperidin-1-yl]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 1084976-680 y 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (S)-etilo		RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- d6) δ 1,15 (t, J=7,3,3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 3H), 2,18-2,31 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,672,79 (m, 2H), 3,11-3,23 (m, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,47-3,55 (m, 3H), 4,02 (q, J=7,3, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,91 (s, 1H)	ES+ 335,2
85		(4S)-4-[4-(2-metoxipiridin-3-yl)piperidin-1-yl]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 171425-45-9 y 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (R)-etilo		RMN ¹ H (400 MHz, CD2C12) δ 1,24 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,41-1,71 (m, 6H), 1,77-2,01 (m, 4H), 2,33-2,55 (m, 3H), 2,71-2,93 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,09 (q, 1=6,8 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=7,2, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,96	ES+ 362

Ej. N.º	Estructura	Nombre	Producto intermedio	Método de síntesis	RMN ¹ H	Datos LCM S
86		(4R)-4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	CAS: 171425-45-9 y 4-(tosiloxi)azepan-1-carboxilato de (S)-etilo		(dd, J=4,9, 1,6 Hz, 1H) RMN ¹ H (400 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 1,24 (t, J=6,8 Hz, 3H), 1,41-1,71 (m, 6H), 1,77-2,01 (m, 4H), 2,33-2,55 (m, 3H), 2,71-2,93 (m, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,09 (q, J=6,8 Hz, 2H), 6,83 (dd, J=7,2, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, 3=4,9, 1,6 Hz, 1H)	ES+ 362

Eficacia biológica de los compuestos de la invención

Análisis funcional M4 y M2 *In vitro*

Se determinó la actividad funcional de compuestos en los receptores M4 y M2 midiendo los cambios en el nivel de iones calcio intracelulares causados por cascadas de señalización mediadas por el receptor. Se midieron los niveles de calcio intracelular utilizando un colorante fluorescente sensible al calcio, calcio 5 (Molecular Devices). Los cambios en la fluorescencia se monitorearon mediante un generador de imágenes fluorescente, FLiPR Tetra (Molecular Devices). Los aumentos en el calcio intracelular se detectaron fácilmente tras la activación de ambos receptores por parte del agonista de receptor muscarínico acetilcolina.

Las células CHOK1 que expresan establemente el receptor M4 o M2 humano y coexpresan la proteína g accesoria Gα₁₆ se cultivaron rutinariamente como monocapas en el medio Hams-F12 (Invitrogen) suplementado con suero bovino fetal a 10 % (FBS) (Hyclone), 500 ug/ml Geneticina y 250 ug/ml zeocina (ambos Invitrogen) en CO₂ a 5 % a 37 °C. Una vez confluentes las células se conservaron por congelación a -186 °C en solución de congelación (90 % FBS 10 % DMSO) (Sigma-Aldrich Co.). Veinticuatro horas antes del ensayo se resucitaron las células y los medios de congelación se retiraron mediante centrifugación, las células se sembraron a continuación en placas de 384 pocillos de fondo transparente y pared negra (Coming) a una densidad de 15.000 células/pocillo en medios Hams F12 suplementados con FBS a 10 %. En el día del ensayo, se eliminaron los medios de cultivo y se reemplazaron con 63 µl de solución de colorante de calcio 5 (Molecular Devices) en tampón de ensayo (HBSS, 20 mM HEPES, 0,1 % BSA, 1 mM Probenecid pH7,4 (Sigma-Aldrich Co.)) por pocillo (resuspendido cada vial de calcio 5 en 27 ml de tampón de ensayo). A continuación, las células se incubaron durante 45 minutos a 37 °C, 5 % CO₂. El compuesto se diluyó en serie en DMSO (log/semilog) antes de ser diluido 1:20 con tampón de ensayo. Se añadieron 7 µl de compuesto diluido en tampón de ensayo a células en FLiPR tetra y se midió la intensidad de la fluorescencia durante 5 minutos.

Los valores EC₅₀ para los compuestos se determinaron a partir de estudios de respuesta a la dosis en escala semilogarítmica de diez puntos y representan la concentración del compuesto requerido para evitar 50 % de inhibición de su propia respuesta máxima. Las curvas se generaron utilizando el promedio de pocillos por duplicado para cada punto de datos y se analizaron utilizando una regresión no lineal de respuesta a dosis de cuatro parámetros. Se registró el porcentaje de eficacia relativa (ER) hasta una concentración EC₁₀₀ de acetilcolina para todos los compuestos. Los resultados se indican a continuación en la tabla 3, en la que el término "sin respuesta" significa que no hubo respuesta significativa de flujo de calcio en el ensayo indicativo de agonismo.

Tabla 3

Ejemplo n.º	M4 CE ₅₀ (µM)/M4 ER %	M2 CE ₅₀ (µM)/M2 ER %
1	2,36 / 49	> 10 µM / 34 % a 10 µM
2	1,87 / 51	Sin respuesta
3	0,33 / 59	1,54 / 38
4	0,14 / 74	Sin respuesta
5	0,25 / 49	> 10 µM / 25 % a 10 µM
6	0,19 / 53	Sin respuesta
7	0,26 / 75	> 10 µM / 26 % a 10 µM
8	0,32 / 59	Sin respuesta
9	1,05 / 62	Sin respuesta

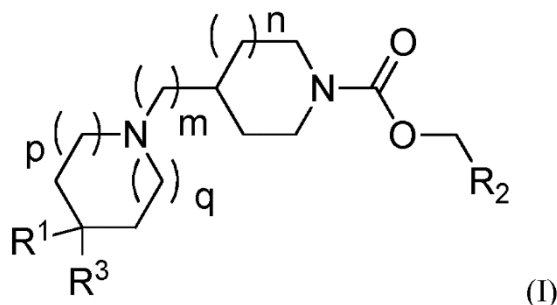
Ejemplo n.º	M4 CE ₅₀ (µM)/M4 ER %	M2 CE ₅₀ (µM)/M2 ER %
10	1,74 / 44	Sin respuesta
11	0,96 / 41	Sin respuesta
12	0,52 / 82	> 10 µM / 28 % a 10 µM
13	2,88 / 24	Sin respuesta
14	0,75 / 55	Sin respuesta
15	1,28 / 44	Sin respuesta
16	0,40 / 72	> 10 µM / 24 % a 10 µM
17	0,81 / 50	Sin respuesta
18	0,41 / 45	Sin respuesta
19	1,51 / 64	Sin respuesta
20	0,19 / 77	2,26 / 37
21	2,68 / 45	Sin respuesta
22	0,20 / 68	0,68/38
23	0,75 / 67	Sin respuesta
24	1,37 / 45	Sin respuesta
25	0,27 / 46	Sin respuesta
26	0,13 / 51	Sin respuesta
27	0,32 / 55	Sin respuesta
28	1,48 / 59	Sin respuesta
29	1,83 / 29	Sin respuesta
30	1,66 / 27	Sin respuesta
31	2,26 / 30	Sin respuesta
32	0,22 / 73	Sin respuesta
33	0,18 / 61	Sin respuesta
34	0,09 / 90	Sin respuesta
35	0,03 / 102	Sin respuesta
36	6,73 / 25	Sin respuesta
37	3,34 / 39	Sin respuesta
38	0,03 / 92	0,16 / 75
39	0,74 / 41	Sin respuesta
40	0,14 / 62	Sin respuesta
41	0,26 / 54	Sin respuesta
42	0,02 / 82	Sin respuesta
43	0,02 / 94	0,18 / 62
44	0,37 / 52	Sin respuesta
45	0,46 / 25	Sin respuesta
46	1,55 / 31	Sin respuesta
47	0,16 / 72	Sin respuesta
48	0,25 / 63	Sin respuesta
49	0,21 / 53	Sin respuesta
50	0,46 / 50	Sin respuesta
51	0,31 / 69	Sin respuesta
52	0,01 / 96	> 10 µM / 25 % a 10 µM
53	0,06 / 80	Sin respuesta
54	0,02 / 94	Sin respuesta
55	0,13 / 67	> 10 µM / 26 % a 10 µM
56	2,35 / 24	Sin respuesta
57	0,89 / 37	Sin respuesta
58	0,002 / 95	Sin respuesta
59	0,53 / 30	Sin respuesta
60	0,18 / 68	Sin respuesta
61	0,15 / 66	Sin respuesta
62	0,36 / 53	Sin respuesta

Ejemplo n.º	M4 CE ₅₀ (µM)/M4 ER %	M2 CE ₅₀ (µM)/M2 ER %
63	0,56 / 43	Sin respuesta
64	3,14 / 35	Sin respuesta
65	0,19 / 87	Sin respuesta
66	0,12 / 84	Sin respuesta
67	0,99 / 37	Sin respuesta
68	0,54 / 45	Sin respuesta
69	0,63 / 63	> 10 µM / 21 % a 10 µM
70	0,21 / 64	Sin respuesta
71	1,05 / 45	Sin respuesta
72	0,27 / 63	2,02/20
73	0,65 / 53	Sin respuesta
74	1,05 / 61	> 10 µM / 20 % a 10 µM
75	1,01 / 52	Sin respuesta
76	0,022 / 84	Sin respuesta
77	0,67 / 58	Sin respuesta
78	2,68 / 36	Sin respuesta
79	0,34 / 50	Sin respuesta
80	0,85 / 43	Sin respuesta
81	0,085 / 83	Sin respuesta
82	0,46 / 80	No ensayado
83	1,5 / 55	Sin respuesta
84	Sin respuesta	No ensayado
85	0,026 / 91	Sin respuesta
86	0,31 / 67	Sin respuesta

Estos resultados indican que los compuestos de la invención son potentes agonistas del receptor M4 y poseen una selectividad más de cinco veces superior a la selectividad para el receptor M4 en comparación con el receptor de M2. Por tanto, se espera que los compuestos de la invención tengan utilidad en la prevención o tratamiento de trastornos, tales como los descritos anteriormente, para los que el agonismo del receptor M4 se considera ventajoso, y además son especialmente ventajosos gracias a su menor perfil de riesgo con respecto a los efectos secundarios cardiovasculares no deseados asociados con el agonismo del receptor M2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde

m, p y q representan cada uno independientemente, 0 o 1;

n representa un número entero igual a 1 o 2;

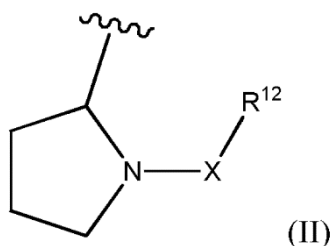
R¹ se selecciona de hidrógeno, flúor, ciano, hidroxilo, amino, y un grupo hidrocarbonado no aromático C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno, dos o tres átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R² es hidrógeno o un grupo hidrocarbonado no aromático C₁-C₆ que está sustituido opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno, dos o tres átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden estar opcionalmente sustituidos por uno, dos o tres heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre;

R³ representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁶R⁷, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -R⁸, -OCH₂R⁸, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y alquilo C₁-C₆, estando el propio sustituyente alquilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰, alcoxi C₁-C₆ y -NHC(O)R¹¹, o

R³ representa un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, grupo heterocíclico que puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, oxo, -NR⁴R⁵, -C(O)NR⁶R⁷, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -R⁸, -OCH₂R⁸, alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y alquilo C₁-C₆, estando el propio sustituyente alquilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de ciano, -C(O)NR⁹R¹⁰, alcoxi C₁-C₆ y -NHC(O)R¹¹, o

R³ representa un grupo de fórmula (II)



en la que X representa un enlace, C(O), C(O)O, C(O)NR¹³ o SO₂, y R¹² representa un grupo alquilo C₁-C₆ o sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, ciano, oxo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, -N(R¹⁴)₂, -CON(R¹⁵)₂, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilmetilo C₃-C₆;

R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquilmetilo C₃-C₆.

R⁸ representa un grupo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos de anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo aromático sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno y alquilo C₁-C₆;

R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆; y

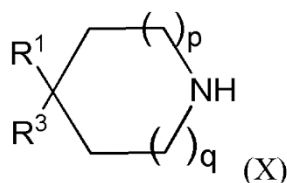
cada R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ representa independientemente un átomo de hidrógeno o grupo alquilo C₁-C₆; en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

4-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{1-[(ciclohexilcarbamoil)metil]-1*H*-imidazol-2-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1*H*-pirrol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 5 4-[4-[5-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1*H*-pirazol-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[4-(4-clorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 10 4-[4-(1-etil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-propil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-metil-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 15 4-{4-[5-(1-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[3-(tiofen-2-il)-1*H*-pirazol-5-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[4-(4-fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{1-[(ciclopropilcarbamoil)metil]-1*H*-imidazol-2-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 20 4-[4-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-(dimetilcarbamoil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{5-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-1*H*-pirazol-1-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-(metoximetil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{5-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1*H*-pirazol-1-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 25 4-{4-[5-(dimetil-1,3-tiazol-5-il)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-ciano-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-(acetamidometil)-1*H*-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{[3-(1*H*-pirazol-1-il)azetidina-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de etilo,
 30 4-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(piridin-4-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 35 4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 40 4-[4-(3-metoxipirazin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3-metoxipiridin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 45 4-[4-(5-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[3-(dimetilamino)pirazin-2-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 50 4-{4-[6-(dimetilamino)pirazin-2-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metoxipirimidin-5-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(difluorometoxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{2-[(3-metil-1,2-oxazol-5-il)metoxi]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 55 4-{4-[2-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[1-(cianometil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(3,6-dimetilpirazin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 60 4-{4-[5-metoxi-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-(4-{2-[1-(propan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(metilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(5-metoxi-2-metilpirimidin-4-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 65 4-{4-[2-(dimetilamino)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-ciclopropilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,

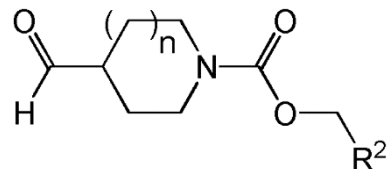
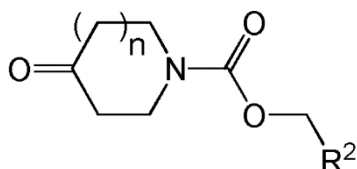
4-(4-{2-[(ciclopropilmetil)amino]piridin-3-il}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(2-etilpiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metoxipiridazin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(6-etoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(pirimidin-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-(4-metilpirimidin-5-il)piperidin-1-il] azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{4-[2-(2-metilpropil)piridin-3-il]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo,
 4-{[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de metilo,
 4-{[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirrolidin-1-il]metil}piperidina-1-carboxilato de etilo,
 4-[4-[2-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4S)-4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4R)-4-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4S)-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4R)-4-[4-(1-metil-1 H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4S)-4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo,
 (4R)-4-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo.

2. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en la reivindicación 1 que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X),

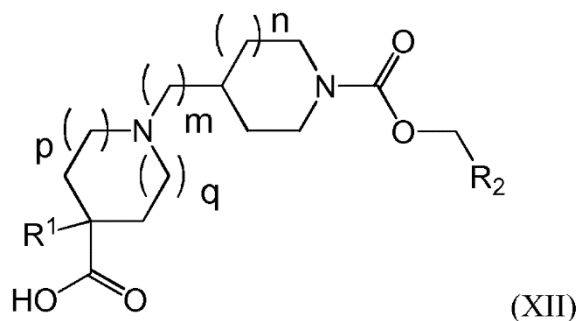


en donde p, q, R¹ y R³ son como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIa) o (XIb),



en donde n y R² son como se define en la fórmula (I), en condiciones de aminación reductora; o

(ii) cuando R³ representa un grupo 1,3,4-oxadiazolil-2-ilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII),



en donde m, n, o, q, R¹ y R² son como se define en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XIII), R-C(O)-NH-NH₂, en donde R representa hidrógeno o un sustituyente R³ como se define en la fórmula (I), en presencia de una base seguido de reacción con un agente deshidratante; y de forma opcional después llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)

- retirar los grupos protectores
 - formar una sal farmacéuticamente aceptable.
- 5 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastornos cognitivos, dolor, abuso de drogas o trastornos bipolares.
5. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 y uno o varios agentes seleccionados de carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamilo, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.