

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 774**

51 Int. Cl.:

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2016 PCT/GB2016/053396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.05.2017 WO17077292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2016 E 16793975 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3370828**

54 Título: **Compuestos de oxima como agonistas del receptor muscarínico M1 y/o M4**

30 Prioridad:

02.11.2015 GB 201519352

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

09.02.2021

73 Titular/es:

**HEPTARES THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
Granta Park, Great Abington
Cambridge CB21 6DG , GB**

72 Inventor/es:

**BROWN, GILES ALBERT y
TEHAN, BENJAMIN GERALD**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 804 774 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de oxima como agonistas del receptor muscarínico M1 y/o M4

5 Esta invención se refiere a una clase de nuevos compuestos de oxima, sus sales, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en la terapia del cuerpo humano. En particular, la invención está dirigida a una clase de compuestos, que son agonistas de los receptores muscarínicos M₁ y/o M₄, y por lo tanto son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por los receptores muscarínicos M₁/M₄, así como también el tratamiento o alivio del dolor.

10

Antecedentes de la Invención

15 Los receptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR) son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G que median las acciones del neurotransmisor acetilcolina en el sistema nervioso central y periférico. Se han clonado cinco subtipos de mAChR, del M₁ a M₅. El mAChR M₁ se expresa predominantemente postsinápticamente en la corteza, el hipocampo, el cuerpo estriado y el tálamo; los mAChR M₂ se encuentran predominantemente en el tronco encefálico y el tálamo, aunque también en la corteza, el hipocampo y el cuerpo estriado, donde residen en terminales sinápticas colinérgicas (Langmead y otros, 2008 Br J Pharmacol) Sin embargo, los mAChR M₂ también se expresan periféricamente en el tejido cardíaco (donde median la inervación vagal del corazón) y en el músculo liso y las glándulas exocrinas. Los mAChR M₃ se expresan a un nivel relativamente bajo en el SNC, pero se expresan ampliamente en el músculo liso y los tejidos glandulares, como el sudor y las glándulas salivales (Langmead y otros, 2008 Br J Pharmacol)

25 Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente el mAChR M₁, desempeña un papel fundamental en la mediación de un mayor procesamiento cognitivo. Las enfermedades asociadas con trastornos cognitivos, como la enfermedad de Alzheimer, se acompañan de pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal (Whitehouse y otros, 1982 Science) En la esquizofrenia, que también se caracteriza por alteraciones cognitivas, la densidad de mAChR se reduce en la corteza prefrontal, el hipocampo y el putamen caudado de los sujetos esquizofrénicos (Dean y otros, 2002 Mol Psychiatry) Además, en modelos animales, el bloqueo o la lesión de las vías colinérgicas centrales produce profundos déficits cognitivos y se ha demostrado que los antagonistas no selectivos de mAChR inducen efectos psicotomiméticos en pacientes psiquiátricos. La terapia de reemplazo colinérgico se ha basado en gran medida en el uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para prevenir la descomposición de la acetilcolina endógena. Estos compuestos han demostrado eficacia frente al deterioro cognitivo sintomático en la clínica, pero dan lugar a efectos secundarios limitantes de la dosis como resultado de la estimulación de los mAChR M₂ y M₃ periféricos que incluyen motilidad gastrointestinal alterada, bradicardia, náuseas y vómitos (<http://www.drugs.com/pro/donepezil.html>;
35 <http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html>)

Otros esfuerzos de descubrimiento se han centrado en la identificación de los agonistas del mAChR M₁ para dirigir a aumentos en la función cognitiva. Tales esfuerzos resultaron en la identificación de un intervalo de agonistas, ejemplificados por compuestos tales como xanomelina, AF267B, sabcomelina, milamelina y cevimelina. Se ha demostrado que muchos de estos compuestos son altamente efectivos en modelos preclínicos de cognición en ambos en roedores y/o en primates no humanos. Milamelina ha demostrado eficacia frente a déficits inducidos por escopolamina en la memoria funcional y espacial en roedores; sabcomelina mostró eficacia en una tarea de discriminación de objetos visuales en títeres y xanomelina invirtió los déficits inducidos por antagonistas de mAChR en el rendimiento cognitivo en un paradigma de evitación pasiva.

45

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el trastorno neurodegenerativo más común (26,6 millones de personas en todo el mundo en 2006) que afecta a los ancianos, lo que resulta en una profunda pérdida de memoria y disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos secuelas cerebrales distintivas: agregados de placas amiloides, compuestas en gran parte de péptido β -amiloide (A β), y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se cree que la acumulación de A β es la característica central en la progresión de la EA y, como tal, muchas terapias putativas para el tratamiento de la EA están actualmente dirigidas a la inhibición de la producción de A β . El A β se deriva de la escisión proteolítica de la proteína precursora amiloide unida a la membrana (APP). La APP se procesa por dos rutas, la no amiloidegénica y la amiloidegénica. La escisión de APP por la γ -secretasa es común en ambas vías, pero en la anterior la APP se escinde por una α -secretasa para producir APP α soluble. El sitio de escisión está dentro de la secuencia de A β , de esta manera impide su formación. Sin embargo, en la ruta amiloidegénica, la APP es escindida por la β -secretasa para producir APP β soluble y también A β . Los estudios *in vitro* han demostrado que los agonistas de mAChR pueden promover el procesamiento de la APP hacia la vía soluble, no amiloidegénica. Los estudios *in vivo* mostraron que el agonista de mAChR, AF267B, alteró una patología similar a la enfermedad en el ratón transgénico 3xTgAD, un modelo de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo y otros, 2006 Neuron) Finalmente, se ha demostrado que el agonista de mAChR cevimelina produce una reducción pequeña, pero significativa, en los niveles de A β en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con Alzheimer, lo que demuestra la eficacia potencial de modificación de la enfermedad (Nitsch y otros, 2000 Neurol)

65 Además, los estudios preclínicos han sugerido que los agonistas de mAChR muestran un perfil atípico de tipo antipsicótico en una intervalo de paradigmas preclínicos. El agonista mAChR, xanomelina, invierte una serie de comportamientos impulsados por la dopamina, que incluyen la locomoción inducida por anfetaminas en ratas, la escalada inducida por

apomorfina en ratones, el giro impulsado por agonistas de dopamina en ratas lesionadas con 6-OH-DA unilateral y disturbios motores inducidos por anfetaminas en monos (sin responsabilidad EPS). También se ha demostrado que inhibe A10, pero no A9, la activación de células de dopamina y la evitación condicionada e induce la expresión de c-fos en la corteza prefrontal y el núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado de las ratas. Todos estos datos sugieren un perfil atípico de tipo antipsicótico (Mirza y otros, 1999 CNS Drug Rev) Los receptores muscarínicos también se han implicado en la neurobiología de la adicción. Los efectos reforzadores de la cocaína y otras sustancias adictivas están mediados por el sistema mesolímbico de la dopamina, donde los estudios conductuales y neuroquímicos han demostrado que los subtipos de receptores muscarínicos colinérgicos juegan papeles importantes en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica. Por ejemplo, los ratones M(4) (-/-) demostraron un comportamiento impulsado por la recompensa significativamente mejorado como resultado de la exposición a la cocaína (Schmidt y otros, Psychopharmacology (2011) Agosto; 216 (3):367-78) Además, la xanomelina se ha demostrado que bloquea los efectos de la cocaína en estos modelos.

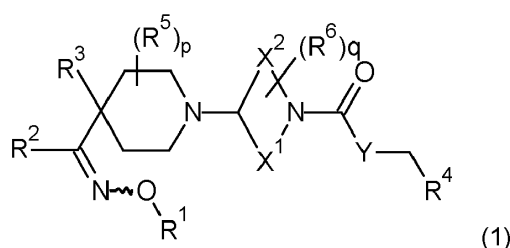
Xanomelina, sabcomelina, milamelina y cevimelina han progresado en varias etapas de desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o la esquizofrenia. Los estudios clínicos de fase II con xanomelina demostraron su eficacia frente a varios dominios de síntomas cognitivos, incluidas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

Los receptores muscarínicos están involucrados en el dolor central y periférico. El dolor se puede dividir en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo cumple una función protectora importante para mantener el organismo a salvo de los estímulos que pueden producir daño tisular, sin embargo, se requiere el manejo del dolor posquirúrgico. El dolor inflamatorio puede ocurrir por muchas razones, que incluyen el daño tisular, la respuesta autoinmune y la invasión de patógenos, y se desencadena por la acción de mediadores inflamatorios como los neuropéptidos y las prostaglandinas que provocan inflamación y dolor neuronal. El dolor neuropático se asocia con sensaciones dolorosas anormales a estímulos no dolorosos. El dolor neuropático se asocia con una serie de enfermedades/traumas diferentes, tales como las lesiones de la médula espinal, la esclerosis múltiple, la diabetes (neuropatía diabética), la infección viral (tal como el VIH o el herpes). También es común en el cáncer como resultado de la enfermedad o como un efecto secundario de la quimioterapia. Se ha demostrado que la activación de los receptores muscarínicos es analgésica en varios estados de dolor a través de la activación de los receptores en la médula espinal y los centros de dolor superiores en el cerebro. Se ha demostrado que los niveles endógenos crecientes de acetilcolina a través de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la activación directa de los receptores muscarínicos con agonistas o moduladores alostéricos tienen actividad analgésica. Por el contrario, el bloqueo de los receptores muscarínicos con antagonistas o mediante el uso de ratones suprimidos genéticamente aumenta la sensibilidad al dolor. Evidencia del papel del receptor M₁ en el dolor es revisado por D. F. Fiorino y M. Garcia-Guzman, 2012.

Más recientemente, se ha identificado un pequeño número de compuestos que muestran una selectividad mejorada para el subtipo M₁ del mAChR sobre los subtipos de mAChR expresados periféricamente (Bridges y otros, 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson y otros, 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik y otros, 2010 ACS Med Chem Lett) A pesar del aumento de los niveles de selectividad frente al subtipo M₃ del mAChR, algunos de estos compuestos retienen una actividad agonista significativa tanto en este subtipo como en el subtipo M₂ del mAChR. En la presente descripción se describen una serie de compuestos que inesperadamente muestran altos niveles de selectividad para el mAChR M₁ y/o M₄ sobre los subtipos de receptores M₂ y M₃. El documento WO2014 / 045031 describe compuestos de aza amida bicíclicos como agonistas del receptor muscarínico M₁.

50 La Invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas de los receptores muscarínicos M₁ y/o M₄. Más particularmente, la invención proporciona compuestos que exhiben selectividad para el receptor M₁ o M₄ con relación a los subtipos de receptores M₂ y M₃. En consecuencia, en una primera modalidad (Modalidad 1.1), la invención proporciona un compuesto de la fórmula (1):



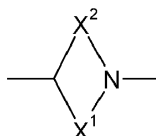
o una sal del mismo, en donde:

p es 0, 1 o 2;

5 q es 0, 1 o 2;

Y es N, O, S o C;

10 X¹ y X² son grupos hidrocarbonados saturados que juntos contienen un total de cuatro a nueve átomos de carbono y que se unen de manera que el resto:



forma un sistema de anillo mono o bicíclico;

20 R¹ es un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

25 R² es un ciano o un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

30 R³ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxilo; alcoxi C₁₋₃; y un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₅ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

35 R⁴ es un H o un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

R⁵ es flúor; y

40 R⁶ es flúor.

45 1.2 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 en donde R¹ es un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₆ que contiene 0, 1 o 2 enlaces múltiples carbono-carbono, en donde el grupo hidrocarbonado se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos.

50 1.3 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 y 1.2 en donde R¹ se selecciona del alquilo C₁₋₆; alqueno C₂₋₅; alquino C₂₋₆; y grupos hidrocarbonados no aromáticos C₁₋₆ que consisten o contienen un cicloalquilo C₃₋₆ o un grupo cicloalqueno C₅₋₆; cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino e hidrocarbonado no aromático se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono de cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino e hidrocarbonado no aromático opcionalmente, pueden reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos.

1.4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.3 en donde R¹ es un alquilo C₁₋₄.

55 1.5 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.4 en donde R¹ se selecciona de:

- metilo;
- etilo;
- 60 • propilo;
- isopropilo;
- 65 • butilo.

- 1.6 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.5 en donde R^2 se selecciona de ciano; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-5} ; alquino C_{2-6} ; y grupos hidrocarbonados no aromáticos C_{1-6} que consisten de o que contienen un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalqueno C_{5-6} ; cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino e hidrocarbonado no aromático se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono de cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino e hidrocarbonado no aromático opcionalmente, pueden reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos.
- 1.7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.6 en donde R^2 es un alquilo C_{1-4} .
- 1.8 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.7 en donde R^2 se selecciona de:
- metilo;
 - etilo;
 - propilo;
 - isopropilo;
 - butilo.
- 1.9 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.1 a 1.8 en donde R^1 y R^2 son independientemente metilo, etilo, propilo o isopropilo.
- 1.10 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 en donde R^3 es H o un grupo hidrocarbonado no aromático C_{1-6} que contiene 0, 1 o 2 enlaces múltiples carbono-carbono, en donde el grupo hidrocarbonado se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos.
- 1.11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.10 en donde R^3 se selecciona de H; alquilo C_{1-6} ; alqueno C_{2-5} ; alquino C_{2-6} ; y grupos hidrocarbonados no aromáticos C_{1-6} que consisten de o que contienen un grupo cicloalquilo C_{3-6} o un grupo cicloalqueno C_{5-6} ; cada uno de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino e hidrocarbonado no aromático se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono de cada uno de los grupos alquilo, alqueno, alquino e hidrocarbonado no aromático opcionalmente, pueden reemplazarse por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos.
- 1.12 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.11 en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-4} .
- 1.13 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.12 en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, flúor, metilo y metoxi.
- 1.14 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.13 en donde R^3 se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi.
- 1.15 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.14 en donde R^3 se selecciona de hidrógeno y flúor.
- 1.16 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.15 en donde R^3 es hidrógeno.
- 1.17 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.16 en donde R^3 es flúor.
- 1.18 Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.17 en donde R^4 es H o un grupo hidrocarbonado acíclico C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.
- 1.19 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.18 en donde R^4 es H o un grupo hidrocarbonado acíclico C_{1-3} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.
- 1.20 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.19 en donde R^4 es H o un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo alquino C_{1-2} .
- 1.21 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.20 en donde R^4 se selecciona de H, metilo, fluorometilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.
- 1.22 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.21 en donde R^4 es un metilo.
- 1.23 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.21 en donde R^4 es un H.
- 1.24 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.23 en donde p es 0 o 1.

1.25 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.35 en donde p es 0.

1.26 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.35 en donde p es 1.

5 1.27 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.26 en donde q es 0 o 1.

1.28 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.27 en donde q es 0.

10 1.29 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.27 en donde q es 1.

1.30 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.29 en donde Y es N, O o CH₂.

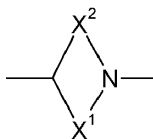
1.31 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.30 en donde Y es N.

15 1.32 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.30 en donde Y es O.

1.33 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.30 en donde Y es S.

20 1.34 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.33 en donde el sistema de anillo bicíclico formado por el resto:

25



se selecciona de:

30 (a) piperidina;

(b) azepano;

35 (a) un sistema de anillo de azabicyclo-octano o azabicyclo-nonano;

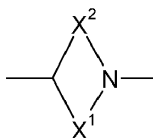
(b) un sistema de anillo de 2-aza-espiro[3.4]octano o 6-aza-espiro[3.4]octano; y

(c) un sistema de anillo de ciclopentanopirrolidina.

40 1.34 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.33 en donde X¹ y X² juntos contienen de cuatro a siete átomos de carbono.

45 1.35 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.34 en donde el sistema de anillo bicíclico formado por el resto:

50



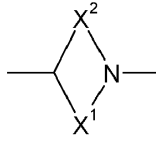
es un sistema de anillo bicíclico con puente.

55 1.36 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.35 en donde el sistema de anillo bicíclico con puente es un sistema de anillo de azabicyclo-octano o azabicyclo-nonano.

60 1.37 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.36 en donde el sistema de anillo bicíclico con puente se selecciona de un sistema de anillo de 8-aza-bicyclo[3.2.1]octano, un sistema de anillo de 9-azabicyclo[3.3.1]nonano y un sistema de anillo de 6-aza-bicyclo[3.2.1]octano.

1.38 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.34 en donde el sistema de anillo bicíclico formado por el resto:

5



es un sistema de anillo espirocíclico.

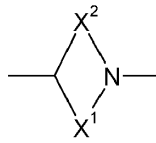
10

1.39 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.38 en donde el sistema de anillo espirocíclico es un sistema de anillo de 2-aza-espiro[3.4]octano o 6-aza-espiro[3.4]octano.

15

1.40 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.34 en donde el sistema de anillo bicíclico formado por el resto:

20



es un sistema de anillo bicíclico fusionado.

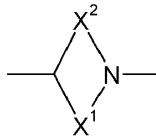
25

1.41 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.40 en donde el sistema de anillo bicíclico fusionado es un sistema de anillo de ciclopentanopirrolidina.

30

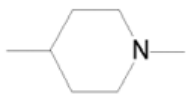
1.42 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.41 en donde el sistema de anillo bicíclico formado por el resto:

35

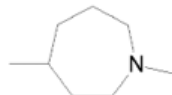


se selecciona de los sistemas de anillo a continuación:

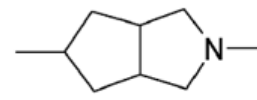
40



A



B

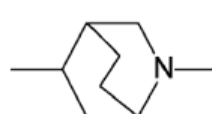


C

45



D

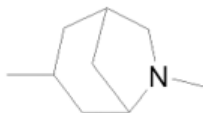


E

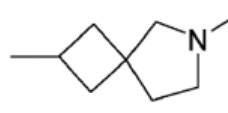


F

50



G



H



I

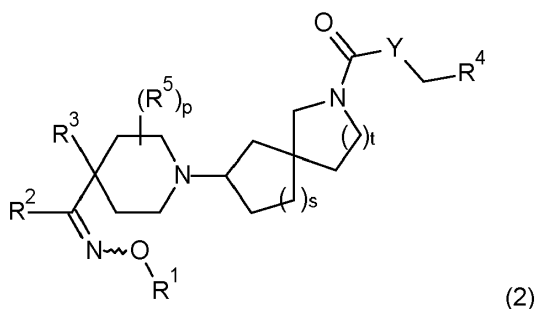
55



J

60

1.43 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 que tiene la fórmula (2):



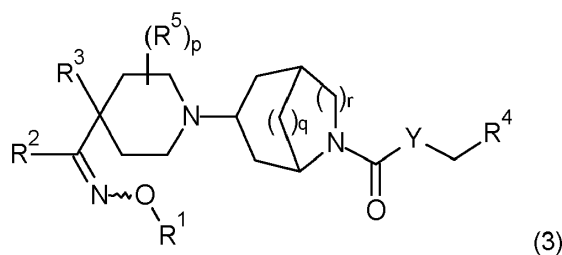
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y y p son como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.34; s es 0 o 1 y t es 0 o 1.

1.44 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.43 en donde el total de s y t es 1.

1.45 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.44 en donde s es 0 y t es 1.

1.46 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.44 en donde s es 1 y t es 0.

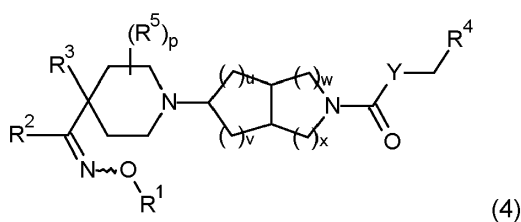
1.47 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 que tiene la fórmula (3):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y y p son como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.34; q es 1, 2 o 3 y r es 0 o 1, siempre y cuando que el total de q y r sea 2 o 3.

1.48 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.47 en donde (i) r es 0 y q es 2; (ii) r es 0 y q es 3; o (iii) r es 1 y q es 1.

1.49 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 que tiene la fórmula (4):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y y p son como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.34; y u, v, w y x son cada uno 0, 1 o 2 siempre y cuando que el total $u+v+w+x$ sea al menos 1 y no exceda de 5.

1.50 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.49 en donde cada uno de u, v, w y x es 1.

1.51 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 que es como se definieron en cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 4-1.

1.52 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.50 que tiene un peso molecular de menos de 550, por ejemplo, menos de 500, o menos de 450.

1.53 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.52 que tiene forma de una sal.

1.54 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.53 en donde la sal es una sal de adición ácida.

1.55 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.53 o la Modalidad 1.54 en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Definiciones

En esta solicitud, se aplican las siguientes definiciones, a menos que se indique de cualquier otra manera.

5 El término "tratamiento", en relación con los usos de los compuestos de las fórmulas (1) a (4), se usa para describir cualquier forma de intervención en la que un compuesto se administra a un sujeto que padece o está en riesgo de sufrirlo, o potencialmente en riesgo de sufrir la enfermedad o trastorno en cuestión. Por lo tanto, el término "tratamiento" cubre tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento donde se muestran síntomas medibles o detectables de la enfermedad o trastorno.

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

15 El término "grupo hidrocarbonado no aromático" (como en el grupo hidrocarbonado no aromático "C₁₋₅" o " el grupo hidrocarbonado no aromático acíclico C₁₋₅" se refiere a un grupo que consiste de átomos de carbono e hidrógeno y que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarbonado puede estar 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 ramificada o puede consistir o contener un grupo cíclico. Así, el término hidrocarbonado no aromático incluye alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquilalquilo, cicloalquenalquilo, etc.

20 Los términos "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo" y "cicloalqueno" se usan en su sentido convencional (por ejemplo, como se definieron en el IUPAC Gold Book) a menos que se indique de cualquier otra manera.

25 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente, donde el número especificado de átomos de carbono lo permite, incluye ambos grupos cicloalquilo monocíclicos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y grupos bicíclicos y tricíclicos. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos con puente tales como bicicloheptano, biciclooctano y adamantano.

30 En las definiciones de R¹, R², R³ y R⁴ arriba, donde se indica, uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado no aromático pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de los mismos. Se apreciará que cuando un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, las valencias más bajas de los heteroátomos en comparación con el carbono significan que se unirán menos átomos a los heteroátomos de lo que se habrían unido al átomo de carbono que se ha reemplazado. Así, por ejemplo, la sustitución de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH₂ por un 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 CH₂ por un nitrógeno (valencia de tres) significará que la molécula resultante contendrá un átomo de hidrógeno menos.

35 Los ejemplos de reemplazos de un heteroátomo para átomos de carbono incluyen el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con un oxígeno o un azufre para dar un éter -CH₂-O-CH₂- o tioéter -CH₂-S-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo CH₂-C≡CH con un nitrógeno para dar un grupo nitrilo (ciano) CH₂-C≡N, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- con un C=O para dar una cetona -CH₂-C(O)-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en un grupo -CH₂-CH₂-CH₂- con un S=O o un SO₂ para dar un sulfóxido -CH₂-S(O)-CH₂- o una sulfona -CH₂-S(O)₂-CH₂-, el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con un C(O)NH para dar una amida -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con un nitrógeno para dar una amina -CH₂-NH-CH₂-, y el reemplazo de un átomo de carbono en una cadena -CH₂-CH₂-CH₂- con un C(O)O para dar un éster (o ácido carboxílico) -CH₂-CH₂-C(O)-O-. En cada uno de tales reemplazos, debe permanecer al menos un átomo de carbono del grupo hidrocarbonado.

Sales

40 Muchos compuestos de las fórmulas (1) a (4) pueden existir en la forma de sales, por ejemplo, sales de adición de ácido o, en ciertos casos sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de fenolato, carboxilato, sulfonato y fosfato. Todas estas sales están dentro del alcance de esta invención, y las referencias a los compuestos de las fórmulas (1) a (4) incluyen las formas de sal de los compuestos como se definió en las Modalidades 1.53 a 1.55.

45 Las sales son típicamente sales de adición de ácido.

50 Las sales de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto de 2002. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas ácidas o bases libres de

los compuestos con la base o ácido adecuado en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente se usa un medio no acuoso tal como éter, etil acetato, etanol, isopropanol, o acetonitrilo.

5 Las sales de adición de ácido (como se definió en la Modalidad 1.54) se pueden formar con una amplia variedad de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido que caen dentro de la Modalidad 1.54 incluyen las mono o disales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en los ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adipico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) alcanfórico, alcanforsulfónico, (+)-(1S)-alcanfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, cíclico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, 10 fumárico, galactarico, gentísico, glucoheptónico, D-glucónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α -oxoglutarico, glicólico, hippúrico, hidrohálico ácidos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, hidródico), isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (\pm)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)- L-málico, malónico, (\pm)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico, palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutamico, salicílico, 4-acetamino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiocianico, *p*-toluenosulfónicos, undecilénicos y valéricos, así como aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

20 Donde los compuestos de la fórmula (1) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario (Modalidad 1.72), por ejemplo, por reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos bien conocidos por un experto. Tales compuestos de amonio cuaternario están dentro del alcance de la fórmula (1).

Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales en dependencia del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

25 Las formas de sal de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge y otros, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19. Sin embargo, las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden prepararse además como formas intermediarias que pueden convertirse después en sales farmacéuticamente aceptables. Tales formas de sales no farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de 30 los compuestos de la invención, forman parte también de la invención.

Estereoisómeros

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

Isómeros Geométricos

40 Con los isómeros geométricos, la isomería se debe a las diferentes orientaciones de un átomo o grupo sobre un doble enlace, como en la isomería *cis* y *trans* (*Z* y *E*) sobre un doble enlace carbono-carbono, o los isómeros *cis* y *trans* sobre un enlace amida, o la isomería *syn* y *anti* sobre un doble enlace nitrógeno carbono (por ejemplo, en una oxima), o la isomería rotacional sobre un enlace donde hay rotación restringida, o la isomería *cis* y *trans* sobre un anillo tal como un anillo de cicloalcano.

45 En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.73), la invención proporciona un isómero geométrico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.72.

Isómeros Ópticos

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

55 En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.74), la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.73 el cual contiene un centro quiral.

60 Los isómeros ópticos se pueden caracterizar e identificar por su actividad óptica (es decir como isómeros + y -, o isómeros *d* y *l*) o se pueden caracterizar en términos de su estereoquímica absoluta mediante el uso de la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, véase *Advanced Organic Chemistry* de Jerry March, 4ta edición, John Wiley Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y véase además Cahn, Ingold Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 385-415. Los isómeros ópticos se pueden separar por un número de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral) y tales técnicas se conocen bien por un experto en la técnica. Como una alternativa en la 65 cromatografía quiral, los isómeros ópticos se pueden separar formando sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como (+)-ácido tartárico, (-)-ácido piroglutamico, (-)-ácido-di-toluoil-L- tartárico, (+)-ácido mandélico, (-)-ácido málico,

y (-)-camforsulfónico, separando los diastereoisómeros por cristalización diferencial, y disociando después las sales para dar el enantiómero individual de la base libre.

5 Donde los compuestos de la invención existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas sobre el otro enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Así, en algunos circunstancias, puede ser conveniente usar como un agente terapéutico sólo uno de un par de enantiómeros, o sólo uno de una pluralidad de diastereoisómeros.

10 En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.75), la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74 que tiene uno o más centros quirales, en donde al menos el 55 % (por ejemplo, al menos el 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto de la Modalidad 1.73 está presente como un isómero óptico único (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

15 En una modalidad general (Modalidad 1.76), el 99 % o más (por ejemplo, sustancialmente todo) de la cantidad total del compuesto (o el compuesto para usar) de la Modalidad 1.74 está presente como un isómero óptico.

Por ejemplo, en una modalidad (Modalidad 1.77) el compuesto está presente como un enantiómero único.

20 En otra modalidad (Modalidad 1.78), el compuesto está presente como un diastereoisómero único.

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

1.79 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74 que tiene forma de una mezcla racémica de isómeros ópticos.

25 1.80 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74 que tiene forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

Isótopos

30 Los compuestos de la invención como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.80 pueden contener una o más sustituciones isotópicas, y una referencia a un elemento particular incluye dentro de su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). De manera similar, las referencias al carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O .

35 De manera análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye dentro de su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto lo indique de cualquier otra manera. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo cubre además variaciones en las cuales uno o más átomos de hidrógeno en el grupo tienen forma de un isótopo de deuterio o tritio, por ejemplo, como en un grupo etilo en el cual los cinco átomos de hidrógeno tienen forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuterioetilo).

40 Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una modalidad de la invención (Modalidad 1.81), el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.80 contiene isótopos no radioactivos. Tales compuestos se prefieren para el uso terapéutico. En otra Modalidad (Modalidad 1.82), sin embargo, el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.80 puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen tales radioisótopos pueden ser útiles en un contexto diagnóstico.

Solvatos

45 Los compuestos de la fórmula (1) como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.82 pueden formar solvatos. Los solvatos preferidos son los solvatos formados por la incorporación en la estructura de estado sólido (por ejemplo, la estructura cristalina) de los compuestos de la invención de las moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (mencionado más abajo como el solvente de solvatación). Los ejemplos de tales solventes incluyen agua, alcoholes (tales como el etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden ser preparados mediante recristalización de los compuestos de la invención con un solvente o mezcla de solventes que contiene el solvente de solvatación. Si un solvato se forma o no en cualquier caso dado puede determinarse sometiendo cristales del compuesto para análisis mediante el uso de técnicas bien conocidas y estándares tales como el análisis termogravimétrico (TGE), la calorimetría de barrido diferencial (DSC) y la cristalografía de rayos X. Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Particularmente, los solvatos preferidos son los hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

60 En consecuencia, en las modalidades adicionales 1.83 y 1.84, la invención proporciona:

1.83 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.82 que tiene forma de un solvato.

1.84 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.83 en donde el solvato es un hidrato.

Para una discusión más detallada de los solvatos y los métodos usados para hacerlos y caracterizarlos, véase Bryn y otros, *Solid-State Chemistry of Drugs*, Segunda Edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, Estados Unidos, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

- 5 Alternativamente, en lugar de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser un anhidro. Por ello, en otra Modalidad (Modalidad 1.85), la invención proporciona un compuesto como se definió en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.83 en una forma anhidra (por ejemplo, forma anhidro cristalina)

10 Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.83 pueden existir en un estado cristalino o no cristalino (por ejemplo, amorfo). Si un compuesto existe o no en un estado cristalino se puede determinar fácilmente por técnicas estándar tal como difracción de polvo de rayos X (XRPD). Los cristales y sus estructuras cristalinas se pueden caracterizar mediante el uso de una serie de técnicas, que incluyen cristalografía de rayos X de un cristal sencillo, difracción de polvo de rayos X (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopía de infrarrojos, por ejemplo, espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR). El comportamiento de los cristales bajo las condiciones de humedad variable se puede analizar por los estudios de sorción gravimétrica de vapor y además por XRPD. La determinación de la estructura cristalina de un compuesto se puede realizar mediante cristalografía de rayos X que se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos convencionales tales como los descritos en la presente descripción y como se describió en *Fundamentals of Crystallography*, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti y M. Catti, (International Union of Crystallography/Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)). Esta técnica involucra el análisis e interpretación de la difracción de rayos X de un cristal sencillo. En un sólido amorfo, la estructura tridimensional que normalmente existe en forma cristalina no existe y las posiciones de las moléculas entre sí en forma amorfa son esencialmente aleatorias, véase por ejemplo Hancock y otros *J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1).

25 En consecuencia, en otras modalidades, la invención proporciona:

1.86 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85 en una forma cristalina.

- 30 1.80 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85 que es:

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

1.88 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.85 que está en una forma amorfa.

40 Profármacos

Los compuestos de la fórmula (1) como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.88 se pueden presentar en forma de un profármaco. Por "profármacos" quiere decir, por ejemplo, cualquier compuesto que se convierte *in vivo* en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (1), como se definió en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.88.

45 Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para rendir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse por la esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos hidroxilo presentes en el compuesto original con, donde sea adecuada, protección anterior de cualquiera de los grupos reactivos presentes en el compuesto original, seguido por la desprotección si se requiere.

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

55 En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.89), que se proporciona en la presente descripción es un profármaco de un compuesto como se definió en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.82 en donde el compuesto contiene un grupo funcional que se convierte bajo condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxilo o grupo amino.

60 Complejos y clatratos

También representado por la fórmula (1) en las Modalidades 1.1 a 1.89 están los complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas, o complejos con metales) de los compuestos de las Modalidades 1.1 a 1.89.

65

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 1.90), la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.89 en la forma de un complejo o clatrato

Actividad biológica y usos terapéuticos

- 5 Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas de los receptores muscarínicos M_1 y/o M_4 . La actividad muscarínica de los compuestos se puede determinar mediante el uso del ensayo Fosfo-ERK1/2 descrito en el Ejemplo A más abajo.
- 10 Una ventaja significativa de los compuestos de la invención es que son altamente selectivos para los subtipos de receptores M_1 y/o M_4 con relación a los receptores M_2 y M_3 . Los compuestos de la invención no son agonistas ni antagonistas de los subtipos de receptores M_2 y M_3 . Por ejemplo, mientras que los compuestos de la invención típicamente tienen valores de pEC_{50} de al menos 6 (preferentemente de al menos 6,5) y valores de E_{max} mayores que 80 (preferentemente mayores que 95) frente al receptor M_1 y/o M_4 en el ensayo funcional descrito en el Ejemplo A, pueden tener valores de pEC_{50} de menos de 5 y valores de E_{max} de menos del 20 % cuando se prueban contra los subtipos M_2 y M_3 en el ensayo funcional del Ejemplo A.
- 15 Algunos compuestos de la invención tienen actividad tanto en los receptores M_1 y M_4 , y algunos tienen actividad en el receptor M_4 .
- 20 En consecuencia, en las Modalidades 2.1 a 2.15, la invención proporciona:
- 2.1 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para su uso en la medicina.
- 25 2.2 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para uso como agonista del receptor muscarínico M_1 y/o M_4 .
- 30 2.3 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 que es un agonista del receptor muscarínico M_1 que tiene un pEC_{50} mayor que 6,9 y una E_{max} de al menos 80 contra el receptor M_1 en el ensayo del Ejemplo A en la presente descripción o un ensayo sustancialmente similar al mismo.
- 35 2.4 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.3 que es un agonista del receptor muscarínico M_1 que tiene un pEC_{50} mayor que 7,0.
- 40 2.5 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.3 o la Modalidad 2.4 que tiene una E_{max} de al menos 90 contra el receptor M_1 .
- 45 2.6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 que es un agonista del receptor muscarínico M_1 y M_4 que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6,0 a 7,8 y una E_{max} de al menos 70 contra los receptores muscarínicos M_1 y M_4 en el ensayo del Ejemplo A en la presente descripción o un ensayo sustancialmente similar al mismo.
- 50 2.7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 que es un agonista del receptor muscarínico M_4 que tiene un pEC_{50} mayor que 7,0.
- 55 2.8 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.6 o la Modalidad 2.7 que tiene una E_{max} de al menos 90 contra el receptor M_4 .
- 60 2.9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 que es un agonista del receptor muscarínico M_4 que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6,0 a 7,8 y una E_{max} de al menos 70 contra el receptor muscarínico M_4 en el ensayo del Ejemplo A en la presente descripción o un ensayo sustancialmente similar al mismo.
- 65 2.10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 2.3 a 2.9 que es selectivo para el receptor M_1 y M_4 en comparación con los receptores muscarínicos M_2 y M_3 .
- 2.11 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.9 que es selectivo para receptor M_4 en comparación con los receptores muscarínicos M_2 y M_3 .
- 2.12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 2.3 a 2.5 que es selectivo para el receptor M_1 en comparación con los receptores muscarínicos M_2 , M_3 y M_4 .
- 2.13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 2.7 o 2.9 que es selectivo para el receptor M_4 en comparación con los receptores muscarínicos M_1 , M_2 y M_3 .
- 2.14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 2.3 a 2.13 que tiene un pEC_{50} de menos de 5 y una E_{max} de menos de 50 contra los subtipos de receptores muscarínicos M_2 y M_3 .

2.15 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.14 que tiene un pEC₅₀ de menos de 4,5 y/o una E_{max} de menos de 30 contra los subtipos de receptores muscarínicos M₂ y M₃.

5 2.16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 y las Modalidades 2.3 a 2.15 para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por los receptores M muscarínicos M₁ y/o M₄.

10 En virtud de su actividad agonista del receptor muscarínico M₁ y/o M₄, los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M₁ y/o M₄, y también se puede usar en el tratamiento de varios tipos de dolor.

En consecuencia, en las Modalidades 2.17 a 2.38, la invención proporciona:

15 2.17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico.

20 2.18 Un compuesto para usar de acuerdo con la Modalidad 2.17 en donde el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, surge o está asociado con una afección seleccionada de deterioro cognitivo, Deterioro Cognitivo Leve, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia presenil, demencia senil, ataxia de Friederich, síndrome de Down, corea de Huntington, hipercinesia, manía, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, deterioro de las funciones cognitivas que incluyen atención, orientación, trastornos del aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y deterioro de la memoria asociado con la edad) y la función del lenguaje; deterioro cognitivo como resultado de accidente cerebrovascular, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el SIDA u otros estados de demencia tal como demencia por infarto múltiple, demencia alcohólica, demencia relacionada con hipotiroidismo y demencia asociada a otros trastornos degenerativos como la atrofia cerebelosa y la esclerosis lateral amiotrófica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden causar deterioro cognitivo, tal como delirio o depresión (estados de pseudodemencia), trauma, traumatismo craneoencefálico, deterioro cognitivo relacionado con la edad, accidente cerebrovascular, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo relacionado con el autismo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados con el tratamiento post-electroconvulsivo; trastornos cognitivos debido al abuso de drogas o abstinencia de drogas, que incluyen nicotina, cannabis, anfetaminas, cocaína, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) y trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofreniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides, trastornos alucinógenos y delirantes, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos esquizotípicos, trastornos delirantes, psicosis debido a malignidad, trastorno metabólico, enfermedad endocrina o narcolepsia, psicosis debido al abuso de drogas o abstinencia de drogas, trastornos bipolares y trastorno esquizoafectivo.

40 2.19 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

45 2.20 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

50 2.21 Un compuesto para usar en un método de tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un humano, por ejemplo, un humano que necesita tal tratamiento), el método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90.

2.22 Un compuesto para usar en un método de acuerdo con la Modalidad 2.21 en donde el trastorno cognitivo comprende, surge o está asociado con una afección como se definió en la Modalidad 2.18.

55 2.23 Un compuesto para usar en un método de acuerdo con la Modalidad 2.22 en donde el trastorno cognitivo surge o está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

2.24 Un compuesto para usar en un método de acuerdo con la Modalidad 2.22 en donde el trastorno cognitivo es la Esquizofrenia.

60 2.25 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo.

65 2.26 El uso de acuerdo con la Modalidad 2.25 en donde el trastorno cognitivo comprende, surge o está asociado con una afección como se definió en la Modalidad 2.18.

2.27 El uso de acuerdo con la Modalidad 2.26 en donde el trastorno cognitivo surge de o está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

2.28 El uso de acuerdo con la Modalidad 2.26 en donde el trastorno cognitivo es la Esquizofrenia.

2.29 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para usar en el tratamiento o para disminuir la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, la artritis, la migraña, la cefalea en racimo, la neuralgia del trigémino, la neuralgia herpética, las neuralgias generales, el dolor visceral, el dolor de osteoartritis, la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética, el dolor radicular, la ciática, el dolor de espalda, el dolor de cabeza o cuello, el dolor intenso o intratable, el dolor nociceptivo, el dolor irruptivo, el dolor posquirúrgico o el dolor por cáncer.

2.30 Un compuesto para usar en un método de tratamiento o para disminuir la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, la artritis, la migraña, las cefaleas en racimo, la neuralgia del trigémino, la neuralgia herpética, las neuralgias generales, el dolor visceral, el dolor de osteoartritis, la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética, el dolor radicular, la ciática, el dolor de espalda, el dolor de cabeza o cuello, el dolor intenso o intratable, el dolor nociceptivo, el dolor irruptivo, el dolor posquirúrgico o el dolor por cáncer, cuyo método comprende la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90.

2.31 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el Glaucoma y el tratamiento de ojos y boca secos, incluido el Síndrome de Sjogren.

2.32 Un compuesto para usar en un método de tratamiento de trastornos periféricos, tal como la reducción de la presión intraocular en el Glaucoma y el tratamiento de ojos y boca secos, incluido el síndrome de Sjogren, el método que comprende la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90.

2.33 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o para disminuir la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, la artritis, la migraña, las cefaleas en racimo, la neuralgia del trigémino, la neuralgia herpética, las neuralgias generales, el dolor visceral, el dolor de osteoartritis, la neuralgia posherpética, la neuropatía diabética, el dolor radicular, la ciática, el dolor de espalda, el dolor de cabeza o cuello, el dolor intenso o intratable, el dolor nociceptivo, el dolor irruptivo, el dolor posquirúrgico o el dolor por cáncer, o para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de la presión intraocular en el Glaucoma y el tratamiento de ojos y boca secos, incluido el síndrome de Sjogren.

2.34 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para usar en el tratamiento de lesiones cutáneas, por ejemplo, debido a pénfigo vulgar, dermatitis herpetiforme, penfigoide y otras afecciones con ampollas en la piel.

2.35 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para usar en el tratamiento, prevención, mejora o reversión de las afecciones asociadas con la función y motilidad gastrointestinal alterada, tales como la dispepsia funcional, el síndrome del intestino irritable, el reflujo ácido gastroesofágico (GER) y la dismotilidad del esófago, los síntomas de gastroparesia y la diarrea crónica.

2.36 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para usar en el tratamiento de la disfunción olfatoria tal como el síndrome de Bosma-Henkin-Christiansen, la intoxicación química (por ejemplo, selenio y plata), el hipopituitarismo, el síndrome de Kallmann, las fracturas de cráneo, la terapia tumoral y la glándula tiroides hipoactiva.

2.37 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para usar en el tratamiento de una adicción.

2.38 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 para usar en el tratamiento de trastornos del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, el TDAH, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Tourette y otros síndromes asociados con la disfunción dopaminérgica como una enfermedad conductora del factor patogénico subyacente.

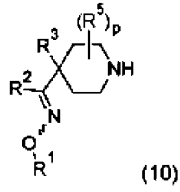
Métodos para la Preparación de los Compuestos de la Fórmula (1)

Los compuestos de la fórmula (1) se pueden preparar de acuerdo con los métodos sintéticos bien conocidos por los expertos y como se describió en la presente descripción.

En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 3.1), la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto como se definió en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90, cuyo proceso comprende:

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

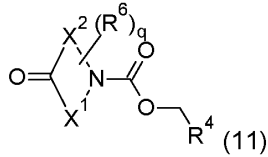
5



10

con un compuesto de la fórmula (11):

15

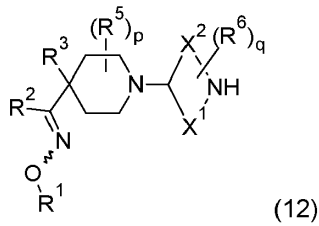


20

bajo condiciones de aminación reductiva; en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², p y q son como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90; o

(B) la reacción de un compuesto de la fórmula (12):

25



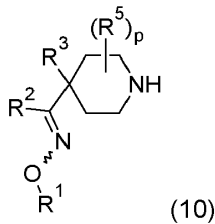
30

con un compuesto de la fórmula Cl-C(=O)-CH₂-R⁴, en presencia de una base; o

35

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

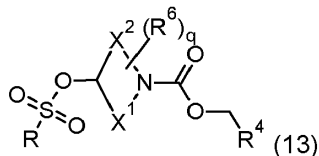
40



45

con un compuesto de la fórmula (13):

50

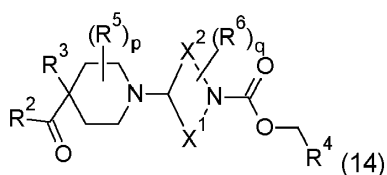


55

bajo condiciones de sustitución nucleofílica; en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X¹, X², p y q son como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90; y opcionalmente:

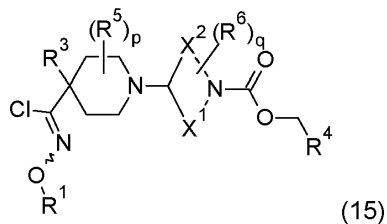
(D) la reacción de un compuesto de la fórmula (14):

60



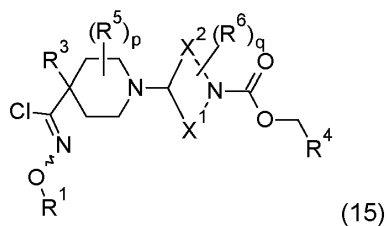
con un compuesto de la fórmula NH_2OR^1 ; o

10 (E) la reacción de un compuesto de la fórmula (15):



con un compuesto de la fórmula NH_2R^2 , en presencia de una base; o

(F) la reacción de un compuesto de la fórmula (15):



con un NaCN ; o

35 (G) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1).

En la variante de proceso (A), el heterociclo de piperidina (10) se hace reaccionar con la cetona sustituida (11) bajo condiciones de aminación reductiva. La reacción de aminación reductiva se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente hasta calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C) mediante el uso de un agente reductor de borohidruro tal como el triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente tal como el diclorometano, el dicloroetano o la dimetilformamida que contiene ácido acético, o cianoborohidruro de sodio en combinación con cloruro de zinc, o triacetoxiborohidruro de sodio en combinación con isopropóxido de titanio.

45 La variante de proceso (B) se lleva a cabo típicamente en un solvente aprótico tal como el diclorometano o el dicloroetano en presencia de una base no interferente tal como la trietilamina. La reacción se puede conducir a temperatura ambiente.

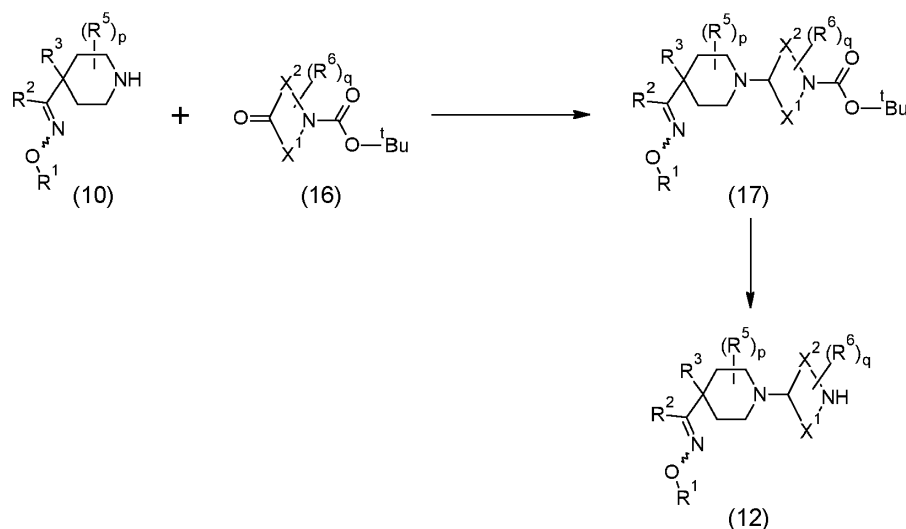
En la variante del proceso (C), el heterociclo de piperidina (10) se hace reaccionar con el éster sulfónico (13, R = metilo, trifluorometilo o 4-metilfenilo) en una reacción de sustitución nucleófila que típicamente se lleva a cabo con un calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C) puro, sin solvente, o en un solvente adecuado tal como el tetrahidrofurano, el acetonitrilo o la dimetilacetamida.

La variante de proceso (D) se lleva a cabo típicamente en un solvente prótico como el metanol en presencia de una base no interferente como el acetato de sodio. La reacción se puede conducir a temperatura ambiente.

55 La variante de proceso (E) se lleva a cabo típicamente en un solvente aprótico tal como el diclorometano, el dicloroetano o la dimetilformamida en presencia de una base no interferente tal como el carbonato de potasio. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente a calentamiento moderado (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C).

60 La variante de proceso (F) se lleva a cabo típicamente en un solvente aprótico tal como el DMSO o la dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente a calentamiento moderado (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C).

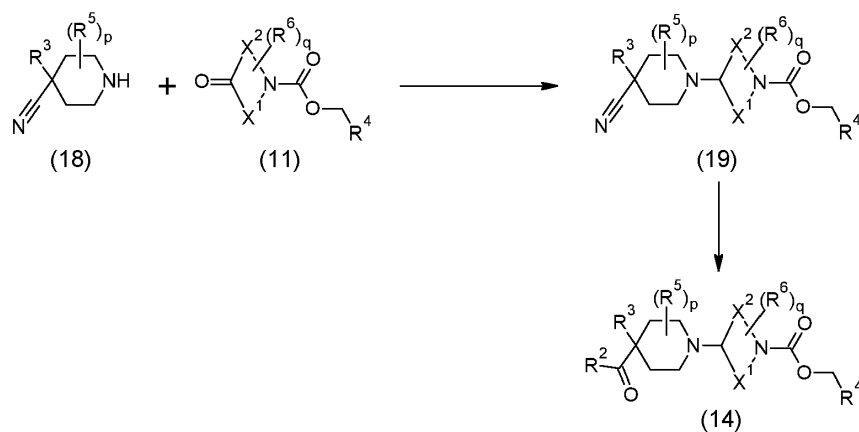
65 Los compuestos intermediarios de fórmula (12) se pueden preparar mediante la serie de reacciones que se muestran en el Esquema 1 a continuación.



Esquema 1

En el esquema de reacción 1, la piperidina (10) se hace reaccionar con la cetona protegida con Boc (12) bajo condiciones de aminación reductiva. La reacción de aminación reductiva se lleva a cabo típicamente con un calentamiento suave (por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C) en presencia de cianoborohidruro de sodio en combinación con cloruro de zinc o de triacetoxiborohidruro de sodio en combinación con isopropóxido de titanio en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético para dar un compuesto de piperidina intermediario (17) que luego se desprotege mediante la eliminación del grupo Boc mediante tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano) para dar el compuesto (12).

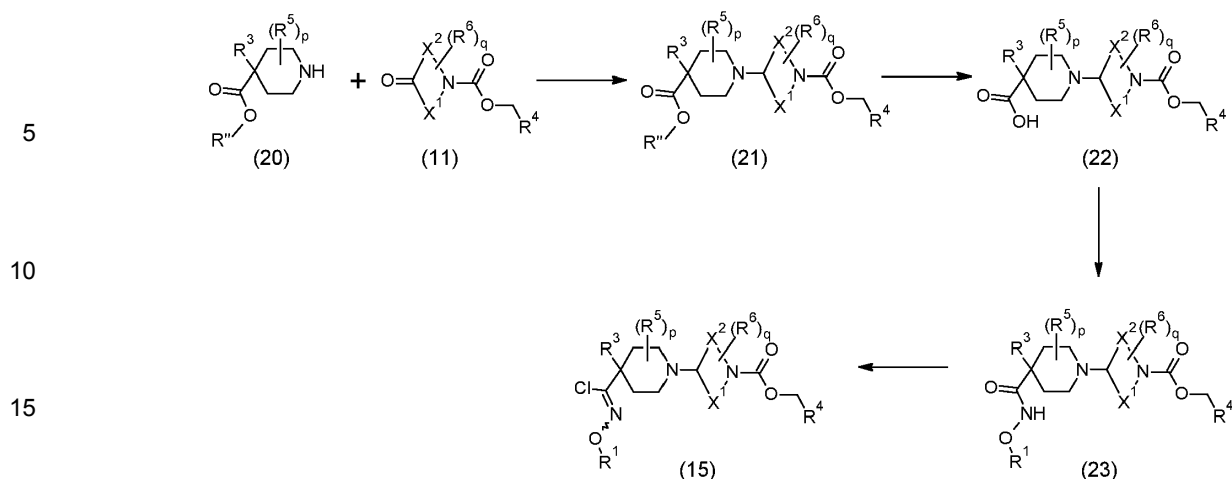
Los compuestos de la fórmula (14) se pueden preparar mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

En el Esquema 2, el derivado de 4-cianopiperidina (18) se hace reaccionar con la cetona (11) en condiciones de aminación reductiva del tipo descrito anteriormente para dar un compuesto intermediario de 4-cianopiperidina (19) que experimenta la adición selectiva de un reactivo de Grignard para dar la cetona (14).

Los compuestos de la fórmula (15) también se pueden preparar mediante la secuencia de reacciones que se muestra en el Esquema 3 a continuación.



Esquema 3

En el Esquema de reacción 3, el éster de piperidina (20, Rⁿ= etilo o metilo) se hace reaccionar con la cetona sustituida (13) en condiciones de aminación reductiva del tipo descrito anteriormente para dar un compuesto de éster intermediario (21) que luego es selectivamente hidrolizado en condiciones suaves mediante el uso de hidróxido de litio o hidróxido de sodio para dar el compuesto (22). El ácido carboxílico (22) se hace reaccionar con el compuesto de fórmula NH₂O¹ bajo condiciones típicas de acoplamiento de amida para dar la amida (23). La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un reactivo del tipo comúnmente usado en la formación de enlaces amida. Los ejemplos de tales reactivos incluyen el 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Sheehan y col., J. Amer. Chem Soc. 1955, 77, 1067), el 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (referido en la presente descripción como EDC o EDAC) (Sheehan y col., J. Org. Chem., 1961, 26, 2525.), los agentes de acoplamiento a base de uronio tal como el O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) y los agentes de acoplamiento a base de fosfonio tal como el 1-benzo-triazoloyloxytris-(pirrolidino)hexafluorofosfato de fosfonio (PyBOP) (Castro y otros, Tetrahedron Letters, 1990, 31, 205). Los agentes de acoplamiento basados en carbodiimida se usan ventajosamente en combinación con el 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (LA Carpino, J. Amer. Chem Soc., 1993, 115, 4397) o el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (Konig y col., Chem. Ber., 103, 708, 2024-2034) Un agente de acoplamiento preferido de amida es el HATU. La reacción de acoplamiento se lleva a cabo típicamente en un solvente no acuoso, no prótico, tal como el acetonitrilo, el dioxano, el dimetilsulfóxido, el diclorometano, la dimetilformamida o la N-metilpirrolidinona, o en un solvente acuoso opcionalmente junto con uno o más cosolventes miscibles. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o, donde los reactivos son menos reactivos a una temperatura elevada apropiada, por ejemplo, una temperatura de hasta a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, 50-80 °C. La reacción se puede llevar a cabo opcionalmente en presencia de una base no interferente, por ejemplo, una amina terciaria tal como la trietilamina o la N,N-diisopropiletilamina. Como alternativa, puede usarse un derivado reactivo del ácido carboxílico, por ejemplo, un anhídrido o un cloruro ácido. El cloruro ácido reacciona típicamente con el compuesto de fórmula NH₂O¹ en presencia de una base como el bicarbonato de sodio. El cloruro ácido se puede preparar mediante el uso de métodos estándar, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida.

El tratamiento de la amida (23) con un agente de cloración, tal como el cloruro de tionilo da el cloruro de N-alkoxipiperidina-4-carboximidoilo (15).

Una vez formado, un compuesto de la fórmula (1), (2), (3) o (4), o un derivado protegido del mismo, puede convertirse en otro compuesto de fórmula (1), (2), (3) o (4) por métodos bien conocidos por la persona experta. Los ejemplos de procedimientos sintéticos para convertir un grupo funcional en otro grupo funcional se exponen en textos estándar como Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses (véanse referencias arriba) o Advanced Organic Chemistry and Organic Syntheses, Volúmenes 1-17, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2)

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

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

Formulaciones Farmacéuticas

65

Si bien es posible que el compuesto activo se administre solo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación).

5 En consecuencia, en otra modalidad (Modalidad 4.1) de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (1) como se definió en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.90 junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad (Modalidad 4.2), la composición es una composición de tableta.

10 En otra modalidad (Modalidad 4.3), la composición es una composición de cápsula.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar, por ejemplo, de portadores (por ejemplo, un portador sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como cargas o agentes de flujo, agentes de recubrimiento, agentes de control de liberación (por ejemplo, polímeros o ceras retardadores o retardantes de la liberación), agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes tamponantes, lubricantes, conservantes, agentes antifúngicos y antibacterianos, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes espesantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes para enmascarar el sabor, estabilizadores o cualquier otro excipiente usado convencionalmente en composiciones farmacéuticas.

20 El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción, significa compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

25 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula (1) se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, Estados Unidos.

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

35 Las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas para la administración oral incluyen tabletas (recubiertas o no recubiertas), cápsulas (de cáscara dura o suave), comprimidos, píldoras, pastillas, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elixires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches y parches bucales.

40 Las composiciones de las tabletas pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o portador inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo; lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado del azúcar tal como el carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o un derivado del mismo como la celulosa microcristalina (CCM), metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y almidones como el almidón de maíz. Las tabletas puede contener además tales ingredientes estándares como agentes aglutinantes y de granulación tales como la polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo los polímeros reticulados hinchables tales como la carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo estearatos), conservantes (por ejemplo parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes tamponantes (por ejemplo, tampones de fosfato o citrato) y agentes efervescentes como mezclas de citrato/bicarbonato. Tales excipientes se conocen bien y no es necesario discutirlos aquí en detalle.

45 Las tabletas pueden estar diseñadas para liberar el medicamento ya sea en contacto con fluidos estomacales (tabletas de liberación inmediata) o para liberar de manera controlada (tabletas de liberación controlada) durante un período prolongado de tiempo o con una región específica del tracto GI.

50 Las composiciones farmacéuticas típicamente comprenden de aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 95 %, preferentemente % (p/p) de ingrediente activo y de 99 % (p/p) a 5 % (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, como se definió anteriormente) o la combinación de tales excipientes. Preferentemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 90 % (p/p) de ingrediente activo y de 80 % (p/p) a 10 % de un excipiente o combinación de excipientes farmacéuticamente. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, preferentemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90%, del ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden estar, por ejemplo, en forma de dosis unitarias, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas precargadas, grageas, polvos, tabletas o cápsulas.

55 Las tabletas y las cápsulas pueden contener, por ejemplo, 0-20 % de desintegrantes, 0-5 % de lubricantes, 0-5 % de fluidos y/o 0-99 % (p/p) de cargas/agentes de carga (en dependencia de la dosis del medicamento) . También pueden contener 0-10 % (p/p) de aglutinantes de polímeros, 0-5 % (p/p) de antioxidantes, 0-5 % (p/p) de pigmentos. Además, las tabletas de liberación lenta típicamente contendrían 0-99 % (p/p) de polímeros que controlan la liberación (por ejemplo,

retardantes) (en dependencia de la dosis). Las recubrimientos por película de la tableta o cápsula típicamente contienen 0-10 % (p/p) de polímeros, 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o 0-2 % (p/p) de plastificantes.

5 Las formulaciones parenterales típicamente contienen 0-20 % (p/p) de tampones, 0-50 % (p/p) de cosolventes y/o 0-99 % (p/p) de agua para inyección (WFI) (en dependencia de la dosis y si liofilizado). Las formulaciones para depósitos intramusculares también pueden contener 0-99 % (p/p) de aceites.

10 Las formulaciones farmacéuticas pueden ser presentadas a un paciente en "paquetes para el paciente" que contienen un curso completo de tratamiento en un solo paquete, usualmente un empaque tipo burbuja.

15 Los compuestos de fórmula (1) generalmente se presentarán en forma de dosificación unitaria y, como tal, típicamente contendrán suficiente compuesto para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramo a 2 gramos del ingrediente activo, por ejemplo, de 1 nanogramo a 2 miligramos del ingrediente activo. Dentro de este intervalo, los subintervalos particulares del compuesto son 0,1 miligramos a 2 gramos del ingrediente activo (más usualmente de 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo 50 miligramos a 500 miligramos), o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo 0,1 miligramos a 2 miligramos del ingrediente activo).

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

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

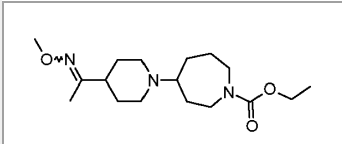
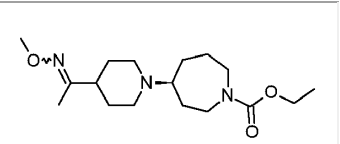
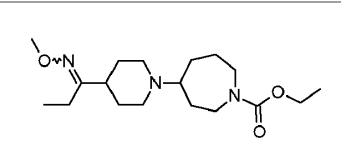
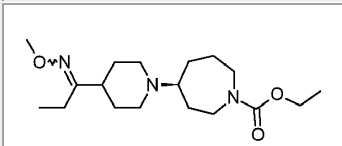
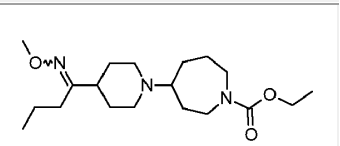
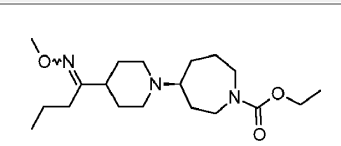
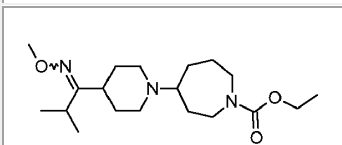
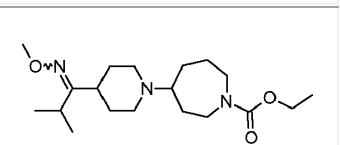
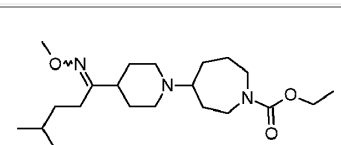
EJEMPLOS

30 La invención será ahora ilustrada, pero no limitada, con referencia a modalidades específicas descritas en los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS 1-1 A 4-1

35 Se han preparado los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 4-1 que se muestran en la Tabla 1 a continuación. Sus propiedades de RMN y LCMS y los métodos usados para prepararlos se exponen en la Tabla 3. Los materiales de partida para cada uno de los Ejemplos se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 1

		
Ejemplo 1-1	Ejemplo (S)-1-1	Ejemplo 1-2
		
Ejemplo (S)-1-2	Ejemplo 1-3	Ejemplo (S)-1-3
		

	Ejemplo 1-4	Ejemplo 1-5	Ejemplo 1-6
5			
10	Ejemplo 1-7	Ejemplo 1-8	Ejemplo 1-9
15			
20	Ejemplo 1-10	Ejemplo 1-11	Ejemplo 1-12
25			
30	Ejemplo 2-1	Ejemplo 2-2	Ejemplo 2-3
	Ejemplo 3-1	Ejemplo 4-1	

35 Procedimientos generales

40 Cuando no se incluyen rutas preparatorias, el intermediario relevante está disponible comercialmente. Se usaron reactivos comerciales sin purificación adicional. La temperatura ambiente (rt) se refiere a aproximadamente 20-27 °C. Los espectros de RMN ¹H se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker, Varian o Jeol. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir, valores (δ). Las siguientes abreviaturas se usan para la multiplicidad de las señales de RMN: s=singlete, br=ancho, d=doblete, t=tripleto, q=cuarteto, quint=quinteto, td=tripleto de dobletes, tt=tripleto de tripletes, qd=cuarteto de dobletes, ddd=doblete de doblete de dobletes, ddt=doblete de doblete de tripletes, m=multiplete. Las constantes de acoplamiento se enumeran como valores J, medidos en Hz. Los resultados de RMN y espectroscopía de masas se corrigieron para tener en cuenta los picos de fondo. La cromatografía se refiere a la cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de malla 60-120 y ejecutada bajo condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía instantánea). La TLC para controlar las reacciones se refiere a la ejecución de TLC mediante el uso de la fase móvil especificada y el gel de sílice F254 (Merck) como fase estacionaria. Las reacciones mediadas por microondas se realizaron en Biotage Initiator o en reactores de microondas CEM Discover.

50 Los experimentos de LCMS se llevaron a cabo típicamente mediante el uso de condiciones de electropulverización como se especifica para cada compuesto en las siguientes condiciones:

Métodos LCMS A y B

55 Instrumentos: Waters Alliance 2795, detector de PDA Waters 2996, Micromass ZQ; Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micras, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micras, 2,0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente D en C (%)] : Método A: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 o Método B: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00 / 2; Solventes: solvente C = 2,5 L H₂O + 2,5 ml de solución de amoníaco; solvente D = 2,5 l MeCN + 135 ml de H₂O + 2,5 ml de solución de amoníaco; Volumen de inyección 3 µL; Detección UV 230 a 400 nM; temperatura de columna 45 °C; Régimen de flujo 1,5 ml/min.

Método C de HPLC:

65 Instrumentos: Waters Acquity H Class, Serie de Fotodiodos, Detector SQ; Columna: BEH C18, 1,7 micras, 2,1 x 50 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)] : 0,00/5, 0,40/5, 0,8/35, 1,20/55, 2,50/100, 3,30/100, 4,00/5; Solventes: solvente A = Acetato de amonio 5 mM y ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; solvente B = ácido fórmico al 0,1 % en MeCN;

ES 2 804 774 T3

Volumen de inyección 2 µl; Detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa de 100 a 1200 AMU (+ve electropulverización); columna a temperatura ambiente; Régimen de flujo 0,5 ml/min.

Método D de LCMS:

5

Instrumentos: Waters 2695, Serie de Fotodiodos, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 5 micras, 150 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%): 0,00/10, 5,00/90, 7,00/100, 11,00/100, 11,01/10 12,00/10; solventes: solvente A = 0,1 % de amoniaco en H₂O solvente B = 0,1 % de amoniaco en MeCN; Volumen de inyección 10 µl; Detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa 60 a 1000 AMU (+ve electropulverización); columna a temperatura ambiente; Régimen de flujo 1,0 ml/min.

10

Método E de LCMS:

15

Instrumentos: Waters 2695, Serie de Fotodiodos, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 5 micras, 150 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%): 0,00/100, 7,00/50, 9,00/0, 11,00/0, 11,01/100, 12,00/100; solventes: solvente A = 0,1 % de amoniaco en H₂O solvente B = 0,1 % de amoniaco en MeCN; Volumen de inyección 10 µl; Detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa 60 a 1000 AMU (+ve electropulverización); columna a temperatura ambiente; Régimen de flujo 1,0 ml/min.

20

Método F de LCMS

25

Instrumentos: Waters Acquity H Class, Serie de Fotodiodos, Detector SQ; Columna: BEH C18, 1,7 micras, 2,1 x 50 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%): 0,00/5, 0,40/5, 0,8/35, 1,20/55, 2,70/95, 3,30/5, 4,00/5; Solventes: solvente A = Acetato de amonio 5 mM y ácido fórmico al 0,1 % en H₂O; solvente B = ácido fórmico al 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 2 µl; Detección UV 200 a 400 nM; Detección de masa de 100 a 1200 AMU (+ve electropulverización); columna a temperatura ambiente; Régimen de flujo 0,5 ml/min.

Método G de LCMS

30

Instrumentos: HP 1100 con G1315A DAD, Micromass ZQ; Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micras, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micras, 2,0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente D en C (%): 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; Solventes: solvente C = 2,5 l de H₂O + 2,5 ml de amoniaco 28 % en solución de H₂O; solvente D = 2,5 l MeCN + 135 ml de H₂O + 2,5 ml de amoniaco 28 % en solución de H₂O); Volumen de inyección 1 µl; Detección UV 230 a 400 nM; Detección de masa 130 a 800 AMU (electropulverización +ve y -ve); temperatura de columna 45 °C; Régimen de flujo 1,5 ml/min.

35

Los datos de LCMS en la sección experimental se dan en el formato: Masa del ion, tiempo de retención, actividad UV.

Abreviaturas

40

d = días

DCE = dicloroetano

45

DCM = diclorometano.

DEA = dietilamina

DIPEA = diisopropiletilamina

50

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

55

DPPA = difenilfosforil azida

ES = ionización por electropulverización

Et₃N = trietilamina

60

EtOAc = acetato de etilo

h = horas

65

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

LC = cromatografía de líquida

LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio

5 MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

min= minutos

10

MS = espectrometría de masas

N₂= nitrógeno

15

RMN = resonancia magnética nuclear

rt = temperatura ambiente

sat. = saturado

20

sol. = solución

STAB = triacetoxiborohidruro de sodio

25

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa fina

30

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

Síntesis de intermediarios

35

Ruta 1

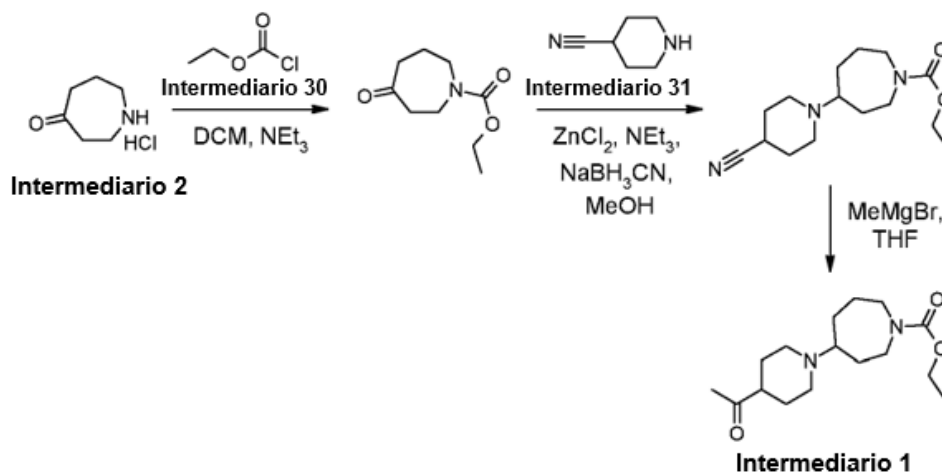
Procedimiento típico para la preparación de cetonas como se ilustra mediante la preparación del Intermediario 1, 4-(4-acetilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo

40

45

50

55



60

Azepan-4-ona. HCl (5,0 g, 44 mmol) y trietilamina (19,0 ml, 133 mmol) se disolvieron en DCM (60 ml) y la solución se enfrió a 0 °C seguido de la adición gota a gota de cloroformato de etilo (6,3 ml, 66 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 3 h y luego se repartió entre H₂O (200 ml) y EtOAc (70 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 70 ml), los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y los solventes se eliminaron *al vacío*. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 0 a 0,5 % de MeOH en DCM) para dar el 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (7,8 g, 95 %) como una goma marrón.

65

LCMS (Método C): m/z 186 (M+H)⁺ (ES⁺) a 0,87 min, UV activo

4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (5,0 g, 27 mmol), piperidina-4-carbonitrilo (3,0 g, 27 mmol), $ZnCl_2$ (1,1 g, 8 mmol) y trietilamina (19,0 ml, 136 mmol) se disolvieron en MeOH (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a 0 °C antes de la adición de $NaBH_3CN$ (6,8 g, 108 mmol) y la agitación adicional a 50 °C durante 7 h. Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se particionó entre H_2O (200 ml) y EtOAc (80 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. El crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 0 a 2,0 % de MeOH en DCM) para dar el 4-(4-cianopiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (4,0 g, 53 %) como una goma incolora.

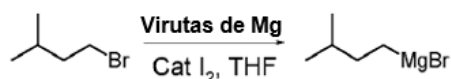
LCMS (Método D): m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺) a 5,13 min, UV activo

El 4-(4-cianopiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (300 mg, 0,11 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se adicionó bromuro de metilmagnesio (3 M en éter) (1,5 ml, 4,46 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron *al vacío*. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 2,0 a 5,0 % de MeOH en DCM) para dar el 4-(4-acetilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (210 mg, 66 %) como una goma incolora.

Los datos para el título del compuesto están en la Tabla 2

Ruta 2

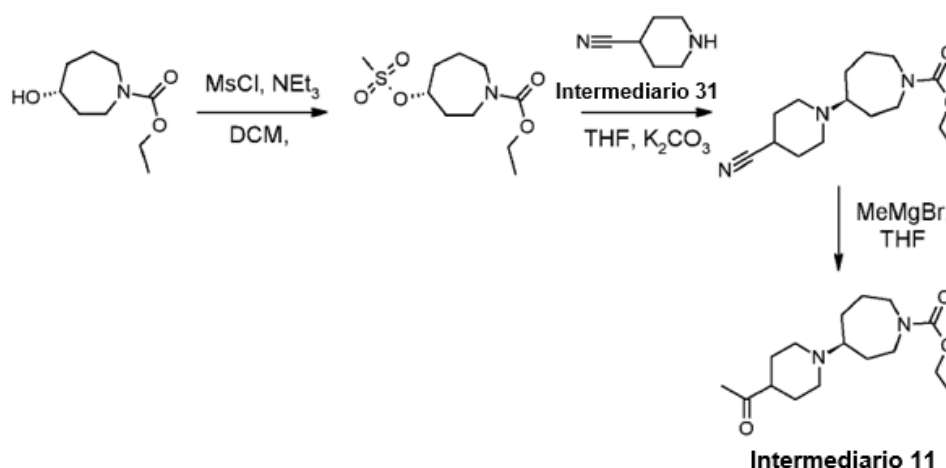
Procedimiento típico para la preparación de reactivos de Grignard, como se ilustra mediante la preparación de bromuro de isopentilmagnesio



A las virutas de magnesio (1,2 g, 49,7 mmol) y yodo (cat.) activados se les adicionó THF anhidro (5 ml). A la mezcla se le adicionó el 1-bromo-3-metilbutano (5,0 g, 33,1 mmol) gota a gota y la reacción se inició con una pistola de calor. La mezcla de reacción resultante se diluyó con THF anhidro (35 ml) y la reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas a 60 °C. La mezcla cruda se usó directamente para la siguiente etapa.

Ruta 3

Procedimiento típico para la preparación de cetonas, como se ilustra en la preparación del intermediario 11, (4S)-4-(4-acetilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo



Se disolvieron el (4R)-4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de etilo (2,0 g, 10,7 mmol) y la trietilamina (3,0 ml, 21,2 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C, y a la solución se le adicionó cloruro de metanosulfonilo (1,2 ml, 16,0 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre H_2O (150 ml) y EtOAc (80 ml), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 80 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron con (Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 0 a 0,5 % de MeOH en DCM) para dar el (4R)-4-[(metilsulfonil)oxi]azepan-1-carboxilato de etilo (2,5 g, 84 %) como un líquido amarillo.

LCMS (Método D): m/z 266 (M+H)⁺ (ES⁺) a 5,18 min, UV activo

La piperidina-4-carbonitrilo (1,0 g, 9,1 mmol) se disolvió en THF (20 ml) antes de la adición de K₂CO₃ (3,8 g, 27,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota el (4R)-4-[(metilsulfonil)oxi]azepana-1-carboxilato de etilo (2,0 g, 7,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 50 h. Los solventes fueron removidos *al vacío*, el residuo se particionó entre H₂O (200 ml) y EtOAc (110 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 110 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 4 a 8 % de MeOH en DCM) para dar el (4S)-4-(4-cianopiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (1,6 g, 76 %) como una goma amarilla.

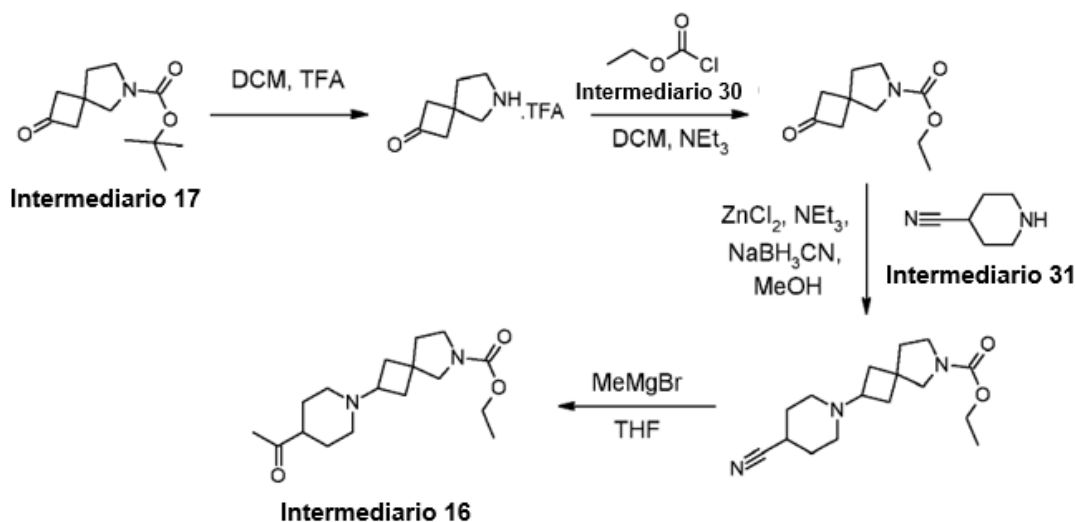
LCMS (Método C): m/z 280 (M+H)⁺ (ES⁺) a 1,49 min, UV activo

Se disolvió el (4S)-4-(4-cianopiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (400 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se adicionó bromuro de metilmagnesio (sol 3 M en éter) (2,0 ml, 5,9 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se particionó entre H₂O (60 ml) y EtOAc (40 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 40 ml), y los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 2 a 5 % de MeOH en DCM) para dar el (4S)-4-(4-acetilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo, intermediario 11 (300 mg, 71 %) como una goma incolora.

Los datos para el título del compuesto están en la Tabla 2.

Ruta 4

Procedimiento típico para la preparación de cetonas, como se ilustra en la preparación del Intermediario 16, 2-(4-acetilpiperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se disolvió el terc-butil-2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato (1,0 g, 4,4 mmol) en DCM (10 ml) y se adicionó gota a gota el ácido trifluoroacético (0,7 ml, 8,9 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 16 h y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se purificó por trituración con éter (3 x 5 ml) para dar el 6-azaspiro[3.4]octan-2-ona.TFA (600 mg, 56 %) como un sólido blanquecino.

LCMS (Método D): m/z 126 (M+H)⁺ (ES⁺) a 3,37 min, UV activo

Al 6-azaspiro[3.4]octan-2-one.TFA (1,0 g, 8,0 mmol) y a la trietilamina (2,8 ml, 20,0 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le adicionó cloroformiato de etilo (1,1 ml, 12,0 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se particionó entre H₂O (80 ml) y EtOAc (50 ml), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo crudo purificado por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 0 a 0,5 % de MeOH en DCM) para dar el 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,40 g, 89 %) como un sólido blanquecino.

LCMS (Método C): m/z 198 (M+H)⁺ (ES⁺) a 1,75 min, UV activo

El 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,00 g, 5,1 mmol), el piperidin-4-carbonitrilo (0,61 g, 5,6 mmol), el ZnCl₂ (0,21 g, 0,2 mmol) y la trietilamina (3,6 ml, 25,3 mmol) se disolvieron en MeOH (15 ml) y la mezcla de reacción se

5 agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió luego a 0 °C y se adicionó NaBH₃CN en porciones (1,30 g, 20,3 mmol) antes de agitar adicionalmente a 50 °C durante 7 h. Luego se eliminaron los solventes *al vacío* y el residuo resultante se particionó entre H₂O (100 ml) y EtOAc (60 ml). La capa agua se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml), y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 0,5 a 4,0 % de MeOH en DCM) para dar el 2-(4-cianopiperidin-1-il)-6-azaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de etilo (1,40 g, 81 %) como una goma amarilla.

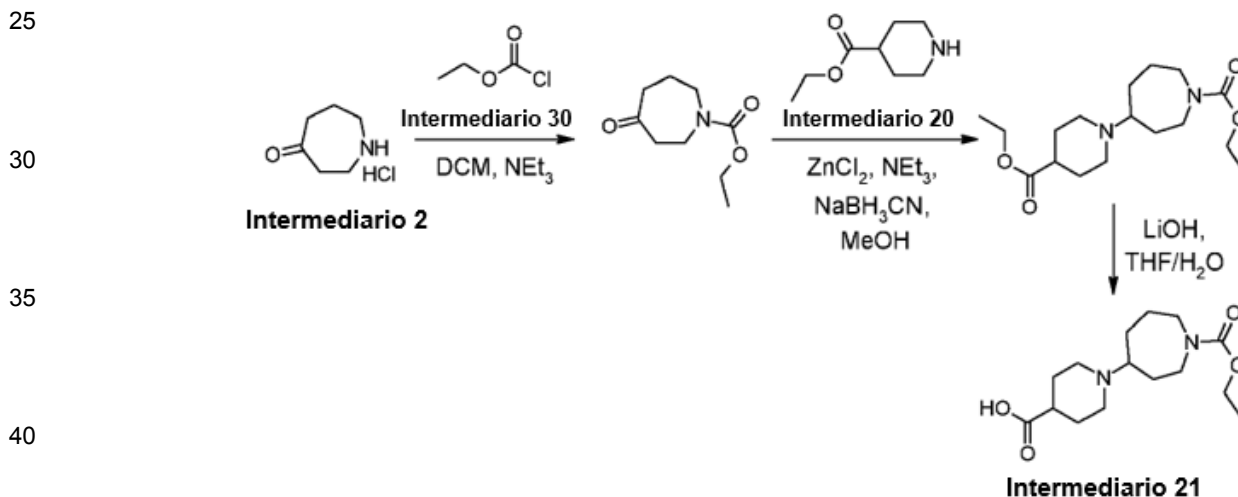
LCMS (Método C): m/z 293 (M+H)⁺ (ES⁺) a 1,53 min, UV activo

10 El 2-(4-cianopiperidin-1-il)-6-azaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de etilo (200 mg, 0,69 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego se adicionó gota a gota bromuro de metilmagnesio (sol 1,4 M en éter) (2,0 ml, 2,85 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 4 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se particionó entre H₂O (40 ml) y EtOAc (25 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 1,0 a 3,0 % de MeOH en DCM) para dar el 2-(4-acetilpiperidin-1-il)-6-azaspiro[3,4]octano-6-carboxilato de etilo (150 mg, 71 %) como una goma amarilla.

Los datos para el título del compuesto están en la Tabla 2.

20 Ruta 5

Procedimiento para la preparación de ácido carboxílico del Intermediario 21, ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]piperidina-4-carboxílico



45 Se disolvieron la azepan-4-ona.HCl (5,0 g, 44 mmol) y la trietilamina (19,0 mL, 133 mmol) en DCM (60 ml) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (6,3 mL, 66 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 3 h y la mezcla se particionó entre H₂O (200 ml) y EtOAc (70 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 70 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron *al vacío*. El compuesto bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 0 a 0,5 % de MeOH en DCM) para dar el 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (7,8 g, 95 %) como una goma marrón.

50 LCMS (Método C): m/z 186 (M+H)⁺ (ES⁺) a 0,87 min, UV activo

55 Se disolvieron el 4-oxoazepan-1-carboxilato de etilo (3,0 g, 16,2 mmol), el 4-carboxilato de etilpiperidina (2,5 g, 16,2 mmol) y la trietilamina (8,1 g, 81,0 mmol) en MeOH (50 ml) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se adicionó ZnCl₂ (110 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se adicionó el NaCNBH₃ (5,1 g, 81,0 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se diluyó con agua (500 ml), se extrajo con DCM (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, malla 60-120, 0 a 1 % de MeOH en DCM) para dar el 4-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (2,5 g, 47 %) como una goma amarilla.

LCMS (Método F): m/z 328 (M+H)⁺ (ES⁺) a 2,52 min, UV activo

65 El 4-(4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (2,3 g, 7,0 mmol), el LiOH (0,34 g, 14,1 mmol) y el H₂O (15 ml) se disolvieron en THF (15 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Los solventes se eliminaron *al vacío* y el residuo se particionó entre H₂O (80 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2

x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de malla: 60-120, 6 a 10 % de MeOH en DCM) para dar el ácido 1-(1-(etoxicarbonil)azepan-4-il)piperidin-4-carboxílico, intermediario 21 (1,4 g, 70 %) como un sólido blanco.

5 Los datos para el título del compuesto están en la Tabla 2.

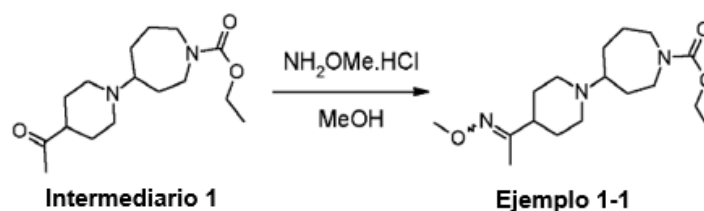
Procedimientos generales de síntesis

Ruta a

10

Procedimiento típico para la preparación de oximas, como se ilustra mediante la preparación del Ejemplo 1-1, 4-{4-[N-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo

15



20

A una solución de 4-(4-acetilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (200 mg, 0,68 mmol) en MeOH (5 ml) se le adicionó hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (85 mg, 1,01 mmol) y acetato de sodio (83 mg, 1,01 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 8 h. El solvente se eliminó *al vacío* el residuo se particionó entre H₂O (50 ml) y EtOAc (30 ml) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 30 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó *al vacío*. El compuesto bruto se purificó por HPLC preparativa [HPLC de fase inversa (X-Bridge, C-18, 250 x 19 mm, 5 μm, 19 ml por minuto, gradiente del 40 al 45 % (durante 15 minutos), 100 % (más de 2,0 min) luego 40 % (más de 4,0 min), 0,1 % NH₃ en MeCN/agua] para dar el Isómero 1 4-{4-[N-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1- de etilo, (5 mg, 2,3 %) como una goma incolora y el Isómero-2, (25 mg, 11,0 %) como una goma incolora.

25

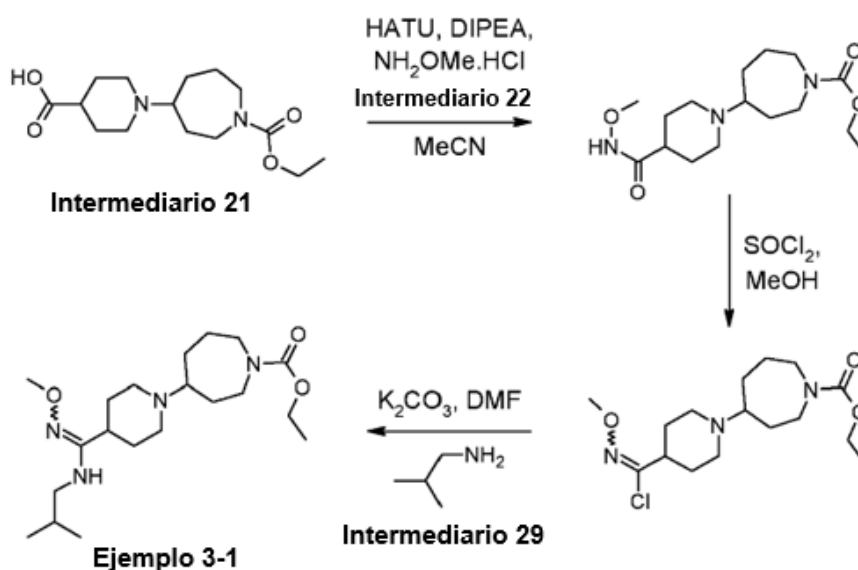
30

Los datos para el título del compuesto están en la Tabla 3.

35 Ruta b

Procedimiento para la preparación del Ejemplo 3-1, el 4-{4-[N'-metoxi-N-(2-metilpropil)carbamimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo

40



45

50

55

60

El ácido 1-(1-(etoxicarbonil)azepan-4-il)piperidin-4-carboxílico (1,0 g, 33,5 mmol) y el HATU (1,4 g, 36,8 mmol) se disolvieron en MeCN (20 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Se adicionaron el hidrocloreuro de O-metil hidroxilamina (308 mg, 36,8 mmol) y la DIPEA (1,27 g, 99,5 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se inactivó con agua (150 ml), se extrajo con DCM (3 x 60 ml) y las fases

65

orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, malla 60-120, MeOH del 0 al 8 % en DCM) para dar el 4-[4-(metoxicarbamoil)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (400 mg, 36 %) como una goma amarilla.

5 LCMS (Método C): m/z 328 (M+H)⁺ (ES⁺) a 1,47 min, UV activo

El 4-[4-(metoxicarbamoil)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (250 mg, 0,76 mmol) se disolvió en MeOH y se adicionó cloruro de tionilo (135 mg, 1,14 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó entonces a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió a 0 °C y se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla se diluyó con agua (60 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, malla 60-120, MeOH del 0 al 2,5 % en DCM) para dar el 4-[4-[cloro(metoxiimino)metil]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (100 mg, 38 %) como una goma amarilla.

15 LCMS (Método C): m/z 346 (M+H)⁺ (ES⁺) a 1,70 min, UV activo

El 4-[4-[(E)-cloro(metoxiimino)metil]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo, el K_2CO_3 y la 2-metilpropan-1-amina se disolvieron en DMF y la mezcla se dejó agitar a 90 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (60 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, malla 60-120, 0 a 4 % de MeOH en DCM) para dar el 4-[4-[N'-metoxi-N-(2-metilpropil)carbamimidoi]piperidin-1-il] azepan-1-carboxilato de etilo, ejemplo 3-1 (25 mg, 32 %) como una goma marrón.

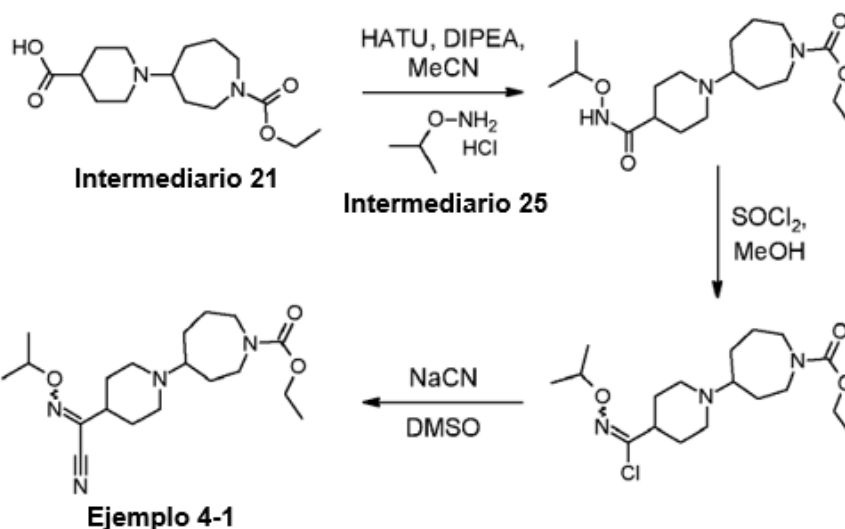
Los datos para el título del compuesto están en la Tabla 3.

25

Ruta c

Procedimiento para la preparación del Ejemplo 4-1, 4-[4-{ciano[(propan-2-iloxi) imino]metil]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo

30



50

A una solución de ácido 1-(1-(etoxicarbonyl)azepan-4-il)piperidin-4-carboxílico (0,72 g, 2,41 mmol) en DMF (10 ml) se le adicionó el HATU (1,37 g, 3,61 mmol), la O-isopropilhidroxilamina.HCl (0,30 g, 2,65 mmol) y la DIPEA (1,26 ml, 7,23 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. El solvente se eliminó *al vacío* y el residuo se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 y salmuera. Los productos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó sobre sílice (cartucho SNAP de 25 g, MeOH al 0 - 9 % en DCM) para producir el producto deseado 4-[4-[(propan-2-iloxi)carbamoil]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (101 mg, 12 %) como una goma amarilla.

60 LCMS (Método B): m/z 356 (M+H)⁺ (ES⁺) a 2,58 min, UV inactivo.

A una solución de 4-[4-[(propan-2-iloxi)carbamoil]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo (96 mg, 0,27 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml) se le adicionó oxicluro de fósforo (45 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a rt antes de inactivar con hielo. La mezcla se diluyó luego con NaHCO_3 sat. aq. y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron

65

al vacío para producir el 4-(4-{cloro[(propan-2-iloxi)imino]metil}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (99 mg, 100 %) como una goma ámbar, que se tomó directamente a la siguiente etapa.

A una solución agitada de 4-(4-{cloro[(propan-2-iloxi)imino]metil}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo (99 mg, 0,27 mmol) en DMSO anhidro (2 ml) se le adicionó cianuro de sodio (26 mg, 0,54 mmol) y la solución se calentó a 95 °C bajo N₂ durante 7 h antes de la adición de más cianuro de sodio (26 mg, 0,54 mmol) y calentamiento a 95 °C durante 48 h. Luego se adicionó una porción adicional de cianuro de sodio (26 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a rt y se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con carbonato de potasio al 5 % (aq) (20 ml x 1) y salmuera (20 ml x 1). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó en sílice (0 - 5 % de MeOH en DCM) para producir el 4-(4-{ciano[(propan-2-iloxi)imino]metil}-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo, ejemplo 4-1 (5,0 mg, 5 %) como un aceite incoloro.

Los datos para el título del compuesto están en la Tabla 3.

Tabla 2 - Materiales de Partida e Intermediarios

Tabla 2			
Intermediario	Ruta	Nombre	Datos
1	Ruta 1 e intermediario 2	4-(4-acetilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método C): m/z 297 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,48 min, UV activo
2		4-Azepanona. HCl	Comercialmente disponible, CAS: 50492-22-3
3	Ruta 1 e intermediarios 2 y 7	4-(4-propanoilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método F): m/z 311 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 0,48 min, UV activo
4	Ruta 1 e intermediarios 2 y 8	4-(4-butanoilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método D): m/z 325 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 6,27 min, UV activo
5	Ruta 1 e intermediarios 2 y 9	4-[4-(2-metilpropanoil)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método F): m/z 325 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,66 min, UV activo
6	Ruta 1 y 2 e intermediarios 2 y 10	4-[4-(4-metilpentanoil)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método D): m/z 353 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 7,21 min, UV activo
7		Bromuro de etilmagnesio	Comercialmente disponible, CAS: 925-90-6
8		Bromuro de propilmagnesio	Comercialmente disponible, CAS: 927-77-5
9		Bromuro de isopropilmagnesio	Comercialmente disponible, CAS: 920-39-8
10		1-Bromo-3-metilbutano	Comercialmente disponible, CAS: 107-82-4
11	Ruta 3 e intermediario 12	(4S)-4-(4-acetilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método C): m/z 297 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,51 min, UV activo
12		(4R)-4-hidroxi-azepan-1-carboxilato de etilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1,26 (t, 3 H), 1,50 (bs, 1 H), 1,62 - 2,05 (m, 6 H), 3,28 - 3,52 (m, 4 H), 3,89 (m, 1 H), 4,13 (m, 2 H)
13	Ruta 3 e intermediarios 7 y 12	(4S)-4-(4-propanoilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método D): m/z 311 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 5,81 min, UV activo
14	Ruta 3 e intermediarios 8 y 12	(4S)-4-(4-butanoilpiperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método C): m/z 325 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,69 min, UV activo
15	Ruta 3 e intermediarios 9 y 12	(4S)-4-[4-(2-metilpropanoil)piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	LCMS (Método C): m/z 325 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,59 min, UV activo
16	Ruta 4 e intermediario 17	2-(4-acetilpiperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4] octan-6-carboxilato de etilo	LCMS (Método C): m/z 310 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,59 min, UV activo

ES 2 804 774 T3

17		2-oxo-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de terc-butilo	Comercialmente disponible, CAS: 203661-71-6
18	Ruta 4 e intermediarios 17 y 7	2-(4-propanoilpiperidin-1-il)-6-azaspiro [3.4]octan-6-carboxilato de etilo	LCMS (Método C): m/z 323 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,62 min, UV activo
19	Ruta 4 e intermediarios 17 y 8	2-(4-butanoilpiperidin-1-il)-6-azaspiro [3.4]octan-6-carboxilato de etilo	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
20		Piperidin-4-carboxilato de etilo	Comercialmente disponible, CAS: 1126-09-6
21	Ruta 5 e intermediarios 20 y 2	Ácido 1-[1-(etoxicarbonil)azepan-4-il]piperidin-4-carboxílico	LCMS (Método C): m/z 299 (M+H) ⁺ (ES ⁺), a 1,45 min, UV activo
22		Hidrocloruro de O-metilhidroxilamina	Comercialmente disponible, CAS: 593-56-6
23		Hidrocloruro de O-etilhidroxilamina	Comercialmente disponible, CAS: 3332-29-4
24		Hidrocloruro de O-propilhidroxilamina	Comercialmente disponible, CAS: 6084-54-4
25		Hidrocloruro de O-isopropilhidroxilamina	Comercialmente disponible, CAS: 4490-81-7
29		2-Metilpropan-1-amina	Comercialmente disponible, CAS: 78-81-9
30		Cloroformiato de etilo	Comercialmente disponible, CAS: 541-41-3
31		Piperidin-4-carbonitrilo	Comercialmente disponible, CAS: 4395-98-6
32		Bromuro de metilmagnesio	Comercialmente disponible, CAS: 75-16-1

Tabla 3

Ej. No.	Nombre	Productos intermediarios	Métodos de síntesis	¹ H RMN	Métodos de LCMS	Datos de LCMS
1-1	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[[{2}N{3}-metoxietanimidoil]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato{4} de etilo	1	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,26 - 1,31 (m, 7 H), 1,47 - 1,72 (m, 8 H), 1,81 (s, 3 H), 1,93 - 2,12 (m, 4 H), 2,90 - 3,17 (m, 2 H), 3,56 - 3,67 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H)	E	m/z 326 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5,93 min, UV activo
1-1	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[<i>N</i> -metoxietanimidoil]piperidin-1-il]azepan-1-carboxilato de etilo	1	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,33 - 1,84 (m, 13 H), 1,99 - 2,23 (m, 3 H), 2,32 - 2,44 (m, 1H), 2,66 - 2,80 (m, 2 H), 3,16 - 3,27 (m, 2 H), 3,39-3,49 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2	E	m/z 326 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,22 min, UV activo

Tabla 3						
(S)-1-1	Isómero 1: (4S)-4-{4-[N-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	11	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,63 (m, 7 H), 1,71 (s, 3 H), 1,74 - 1,89 (m, 3 H), 2,03 - 2,47 (m, 2 H), 2,60 - 2,98 (m, 4 H), 3,17 - 3,24 (m, 2 H), 3,41 - 3,52 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 3,0 Hz, 2 H)	D	m/z 326 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 5,99 min, UV activo
(S)-1-1	Isómero 2: (4S)-4-{4-[N-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	11	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,34 - 1,63 (m, 7 H), 1,72 (s, 3 H), 1,73 - 1,86 (m, 3 H), 1,99 - 2,20 (m, 3 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,66 - 2,81 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2 H)	D	m/z 326 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,29 min, UV activo
1-2	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,16 - 1,18 (m, 3 H), 1,28 - 1,62 (m, 7 H), 1,70 - 1,85 (m, 3 H), 2,09 - 2,23 (m, 4 H), 2,32 - 2,43 (m, 1 H), 2,65 - 2,90 (m, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 2 H), 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H) 4,00 - 4,05 (m, 2 H)	E	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,77 min, UV activo
1-2	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,34 - 1,86 (m, 10 H), 2,03 - 2,21 (m, 5 H), 2,39 - 2,43 (m, 1 H), 2,69 - 2,82 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,39 - 3,52 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2 H)	G	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4,44 min, UV activo
(S)-1-2	Isómero 1: (4S)-4-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	13	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,99 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,17 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3 H), 1,25 - 1,65 (m, 7 H), 1,67 - 1,87 (m, 3 H), 2,11 - 2,27 (m, 4 H), 2,31 - 2,43 (m, 1 H), 2,65 - 2,91 (m, 3 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,98 - 4,09 (m, 2 H)	C	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,69 min, UV activo
(S)-1-2	Isómero 2: (4S)-4-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	13	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,29 - 1,89 (m, 10 H), 2,01 - 2,21 (m, 5 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 2,66 - 2,80 (m, 2 H), 3,16 - 3,28 (m, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 2 H)	C	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,74 min, UV activo

Tabla 3						
1-3	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-metoxibutanimidóil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	4	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,88 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,30 - 1,63 (m, 9 H), 1,70 - 1,87 (m, 3 H), 2,07 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 2 H), 2,70 - 2,89 (m, 3 H), 3,12 - 3,27 (m, 2 H), 3,40 - 3,54 (m, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2 H)	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,77 min, UV activo
1-3	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-metoxibutanimidóil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	4	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,87 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,88 (m, 13 H), 1,96 - 2,28 (m, 4 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,66 - 2,86 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,41 - 3,52 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2 H)	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,82 min, UV activo
(S)-1-3	Isómero 1: (4S)-4-{4-[N-metoxi-butanimidóil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	14	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 0,96 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,26 - 1,31 (m, 4 H), 1,44 - 1,77 (m, 8 H), 1,91 - 2,18 (m, 6 H), 2,35 - 2,51 (m, 2 H), 2,55 - 2,65 (m, 1 H), 2,85 - 3,04 (m, 3 H), 3,36 - 3,40 (m, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H)	D	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,45 min, UV activo
(S)-1-3	Isómero 2: (4S)-4-{4-[N-metoxibutanimidóil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	14	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 0,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,26 - 1,31 (m, 4 H), 1,48 - 1,81 (m, 9 H), 1,91 - 2,26 (m, 6 H), 2,37 - 2,46 (m, 2 H), 2,57 - 2,62 (m, 1 H), 2,87 - 2,97 (m, 2 H), 3,36 - 3,41 (m, 1 H), 3,54 - 3,62 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H)	D	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,61 min, UV activo
1-4	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-metoxi-2-metilpropanimidóil]piperi-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	5	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,12 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6 H), 1,26-1,31 (m, 5 H), 1,46 - 1,78 (m, 6 H), 1,87 - 2,61 (m, 6 H), 2,83 - 2,94 (m, 2 H), 3,05 - 3,12 (m, 1 H), 3,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,54 - 3,62 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H)	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,79 min, UV activo
1-4	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-metoxi-2-metilpropanimidóil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	5	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,03 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6 H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 3 H), 1,32 - 1,85 (m, 7 H), 2,06 - 2,20 (m, 3 H), 2,37 - 2,41 (m, 1 H), 2,66 - 2,78 (m, 2 H), 2,93 - 3,06 (m, 2 H), 3,17 - 3,25 (m, 2 H), 3,39 - 3,44 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 3,0 Hz, 2 H)	G	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4,84 min, UV activo

Tabla 3						
1-5	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-metoxi-2-metilpropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	15	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,11 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6 H), 1,26 - 1,31 (m, 4 H), 1,43 - 1,73 (m, 5 H), 1,91 - 2,06 (m, 5 H), 2,35 - 2,38 (m, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 2,75 - 2,90 (m, 3 H), 3,24 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1 H), 3,55 - 3,61 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H)	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,79 min, UV activo
1-5	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-metoxi-2-metilpropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	15	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,12 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6 H), 1,26 - 1,31 (m, 4 H), 1,47 - 1,79 (m, 7 H), 1,91 - 2,06 (m, 3 H), 2,18 - 2,60 (m, 4 H), 2,85 - 2,96 (m, 2 H), 3,06 - 3,13 (m, 1 H), 3,24 (q, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1 H), 3,54 - 3,61 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 4,11 - 4,17 (m, 2 H)	C	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,86 min, UV activo
1-6	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-metoxi-4-metilpentanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	6	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,87 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6 H), 1,15 - 1,86 (m, 16 H), 2,07 - 2,23 (m, 4 H), 2,36 - 2,40 (m, 1 H), 2,68 - 2,89 (m, 3 H), 3,13 - 3,28 (m, 2 H), 3,40 - 3,50 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 2 H)	C	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,97 min, UV activo
1-6	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-metoxi-4-metilpentanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	6	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,87 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6 H), 1,15 - 1,85 (m, 16 H), 2,07 - 2,21 (m, 4 H), 2,36 - 2,40 (m, 1 H), 2,68 - 2,88 (m, 3 H), 3,14 - 3,27 (m, 2 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,40 - 4,05 (m, 2 H)	C	m/z 382 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 2,00 min, UV activo
1-7	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-etoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	1 and 23	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,13 - 1,89 (m, 18 H), 2,11 - 2,26 (m, 2 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 2,68 - 2,93 (m, 4 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 3,42 - 3,47 (m, 2 H), 3,95 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 3,0 Hz, 2 H)	E	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,50 min, UV activo
1-7	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-etoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	1 and 23	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,14 - 1,19 (m, 6 H), 1,31 - 1,85 (m, 13 H), 2,01 - 2,22 (m, 3 H), 2,32 - 2,46 (m, 1 H), 2,68 - 2,74 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,41 - 3,46 (m, 2 H), 3,94 - 4,06 (m, 4 H)	E	m/z 340 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,60 min, UV activo
1-8	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-propoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	1 and 24	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,84 - 0,89 (m, 3 H), 1,15-1,19 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,34 - 1,87 (m, 15 H), 2,15 - 2,23 (m, 2 H), 2,33 - 2,44 (m, 1 H), 2,68 - 2,91 (m, 3 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 3,87 (q, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 3,0 Hz, 2 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,15 min, UV activo

Tabla 3						
1-8	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-propoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	1 and 24	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,87 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 3 H), 1,34 - 1,88 (m, 15 H), 1,99 - 2,07 (m, 1 H), 2,13 - 2,22 (m, 2 H), 2,34 - 2,43 (m, 1 H), 2,68 - 2,79 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,41 - 3,46 (m, 2 H), 3,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,33 min, UV activo
1-9	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-(propan-2-iloxi)etanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	1 and 25	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,13 - 1,19 (m, 9 H), 1,30-1,63 (m, 7 H), 1,71 - 1,89 (m, 6 H), 2,08 - 2,29 (m, 2 H), 2,34 - 2,45 (m, 1 H), 2,68 - 2,89 (m, 3 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 3,41 - 3,45 (m, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2 H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,91 min, UV activo
1-9	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[[2]N{3}-(propan-2-iloxi)etanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato{4} de etilo	1 and 25	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,14 - 1,19 (m, 9 H), 1,29 - 1,86 (m, 13 H), 2,00 - 2,22 (m, 3 H), 2,34 - 2,44 (m, 1 H), 2,67 - 2,82 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 2 H), 4,12 - 4,21 (m, 1 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,40 min, UV activo
1-10	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-etoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3 and 23	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,14 - 1,19 (m, 6 H), 1,24 - 1,60 (m, 7 H), 1,71 - 1,86 (m, 3 H), 2,11 - 2,23 (m, 4 H), 2,34 - 2,41 (m, 1 H), 2,66 - 2,90 (m, 3 H), 3,13 - 3,27 (m, 2 H), 3,39 - 3,50 (m, 2 H), 3,94 - 4,05 (m, 4 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,46 min, UV activo
1-10	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-etoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3 and 23	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,14 - 1,19 (m, 6 H), 1,24 - 1,85 (m, 10 H), 2,00 - 2,21 (m, 5 H), 2,34 - 2,42 (m, 1 H), 2,68 - 2,82 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,39 - 3,51 (m, 2 H), 3,93 - 4,05 (m, 4 H)	E	m/z 354 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,63 min, UV activo
1-11	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-propoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3 and 24	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,87 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,15 - 1,19 (m, 3 H), 1,24 - 1,61 (m, 9 H), 1,70 - 1,86 (m, 3 H), 2,08 - 2,24 (m, 4 H), 2,33 - 2,44 (m, 1 H), 2,65 - 2,90 (m, 3 H), 3,14 - 3,27 (m, 2 H), 3,41 - 3,53 (m, 2 H), 3,88 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 4,0 - 4,05 (m, 2 H)	E	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 8,16 min, UV activo

Tabla 3						
1-11	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-propoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3 and 24	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,88 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,16 - 1,19 (m, 3 H), 1,24 - 1,90 (m, 12 H), 2,00 - 2,29 (m, 4 H), 2,34 - 2,43 (m, 1 H), 2,59 - 2,86 (m, 3 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,41 - 3,47 (m, 2 H), 3,87 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 3,99 - 4,14 (m, 2 H)	E	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 8,34 min, UV activo
1-12	Isómero 1 (racémico): 4-{4-[N-(propan-2-iloxi)propanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3 and 25	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,99 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,14 - 1,83 (m, 20 H), 2,11 - 2,27 (m, 4 H), 2,34 - 2,42 (m, 1 H), 2,68 - 2,89 (m, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 3,41 - 3,51 (m, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H)	E	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 8,25 min, UV activo
1-12	Isómero 2 (racémico): 4-{4-[N-(propan-2-iloxi)propanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	3 and 25	a	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,98 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,14 - 1,92 (m, 19 H), 2,01 - 2,25 (m, 5 H), 2,32 - 2,46 (m, 1 H), 2,66 - 2,80 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,41 - 3,54 (m, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 2,0 Hz, 2 H), 4,11 - 4,20 (m, 1 H)	E	m/z 368 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 8,48 min, UV activo
2-1	Mezcla de isómeros 1: 2-{4-[[2]N{3}-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato{4} de etilo	16	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,25 - 1,30 (m, 3 H), 1,57 - 2,28 (m, 17 H), 2,82 - 3,11 (m, 4 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,78 - 3,80 (m, 3 H), 4,09 - 4,16 (m, 2 H)	D	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,22 min, UV activo
2-1	Mezcla de isómeros 2: 2-{4-[[2]N{3}-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato{4} de etilo	16	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,27 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,61 - 1,71 (m, 2 H), 1,79 - 1,84 (m, 5 H), 1,93 - 2,06 (m, 7 H), 2,14 - 2,26 (m, 3 H), 2,78 - 3,08 (m, 3 H), 3,29 (s, 1 H), 3,41 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 4,11 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H)	D	m/z 338 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,40 min, UV activo
2-2	Isómero 1: 2-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo	18	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,25 - 1,30 (m, 3 H), 1,69 - 1,76 (m, 2 H), 1,87 - 1,99 (m, 8 H), 2,13 - 2,25 (m, 5 H), 2,81 - 3,07 (m, 3 H), 3,37 - 3,40 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 4,10 - 4,15 (m, 2 H)	D	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,72 min, UV activo
2-2	Isómero 2: 2-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo	18	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,07 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,26 - 1,31 (m, 3 H), 1,65 - 2,33 (m, 15 H), 2,91 - 3,12 (m, 3 H), 3,36 - 3,41 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 4,13 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H)	D	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,82 min, UV activo

Tabla 3						
2-2	Isómero 3: 2-{4-[<i>N</i> -metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo	18	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,25 - 1,28 (m, 3 H), 1,65 - 1,71 (m, 2 H), 1,80 - 2,01 (m, 8 H), 2,06 - 2,32 (m, 5 H), 2,76 - 2,80 (m, 1 H), 2,96 - 3,01 (m, 2 H), 3,28 - 3,45 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 4,09 - 4,14 (m, 2 H)	D	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 6,91 min, UV activo
2-2	Isómero 4: 2-{4-[<i>N</i> -metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo	18	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 1,07 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,25 - 1,31 (m, 3 H), 1,61 - 2,32 (m, 15 H), 2,79 - 2,92 (m, 1 H), 2,99 - 3,01 (m, 2 H), 3,29 - 3,44 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 4,11 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H)	D	m/z 352 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,01 min, UV activo
2-3	Isómero 1: 2-{4-[<i>N</i> -metoxibutanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo	19	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 0,97 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,28 (td, <i>J</i> = 7,0, 2,5 Hz, 3 H), 1,54 - 1,63 (m, 3 H), 1,69 - 1,73 (m, 4 H), 1,84 - 1,95 (m, 6 H), 2,14 - 2,18 (m, 4 H), 2,74 - 2,87 (m, 1 H), 2,95 - 3,04 (m, 2 H), 3,35 - 3,40 (m, 4 H), 3,79 (s, 3 H), 4,13 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H)	D	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,42 min, UV activo
2-3	Mezcla de dos isómeros: 2-{4-[<i>N</i> -metoxibutanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo	19	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 0,91 - 0,99 (m, 3 H), 1,25 - 1,29 (m, 3 H), 1,48 - 1,98 (m, 12 H), 2,10 - 2,27 (m, 5 H), 2,74 - 2,84 (m, 1 H), 2,96 - 2,99 (m, 2 H), 3,28 - 3,43 (m, 4 H), 3,78 (m, 3 H), 4,09 - 4,15 (m, 2 H)	D	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 7,60 min, UV activo
2-3	Isómero 4: 2-{4-[<i>N</i> -metoxibutanimidoil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo	19	a	400 MHz, (MeOD- <i>d</i> ₄) δ: 0,95 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3 H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H), 1,48 - 1,58 (m, 2 H), 1,64 - 1,73 (m, 3 H), 1,85 - 1,89 (m, 2 H), 1,94 - 2,28 (m, 10 H), 2,92 - 3,18 (m, 3 H), 3,31 (s, 2 H), 3,42 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 4,12 (q, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2 H)	D	m/z 366 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a los 7,70 min, UV activo
3-1	Mezcla de isómeros: 4-{4-[<i>N</i> -metoxi- <i>N</i> -(2-metilpropil)carbamidomidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo	21	b	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 0,85 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6 H), 1,16 - 1,24 (m, 8 H), 1,35 - 2,06 (m, 11 H), 2,83 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2 H), 3,18 - 3,30 (m, 2 H), 3,43 - 3,51 (m, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 4,02 - 4,06 (m, 2 H), 5,42 (s, 1 H)	C	m/z 383 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 1,78 min, UV activo
4-1	Mezcla de isómeros: 4-(4-{ciano[(propan-2-iloxi)imino]metil}piperidin-1-il)azepan-1-carboxilato de etilo	21	c	400 MHz, (DMSO- <i>d</i> ₆) δ: 1,17 (td, <i>J</i> = 7,0, 1,5 Hz, 3 H), 1,25 (6, <i>J</i> = 6,5 Hz, 6 H), 1,35 - 1,81 (m, 10 H), 2,15 - 2,47 (m, 4 H), 2,71 - 2,83 (m, 2 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,38 - 3,49 (m, 2 H), 4,03 (qd, <i>J</i> = 7,0, 1,5 Hz, 2 H), 4,42 - 4,53 (m, 1 H)	B	m/z 365 (M+H) ⁺ (ES ⁺) a 4,70 min, UV activo

Actividad biológicaEjemplo A5 Ensayos de fosfo-ERK1/2

Los ensayos funcionales se realizaron mediante el uso del ensayo Alphascreen Surefire fosfo-ERK1/2 (Crouch y Osmond, Comb. Chem High Throughput Screen, 2008) La fosforilación de ERK1/2 es una consecuencia aguas abajo de la activación del receptor acoplado a proteínas Gq/11 y Gi/o, por lo que es muy adecuada para la evaluación de los receptores M₁, M₃ (acoplado a Gq/11) y M₂, M₄ (acoplado a Gi/o), en lugar de mediante el uso de diferentes formatos de ensayo para diferentes subtipos de receptores. Las células CHO que expresan establemente el receptor muscarínico humano M₁, M₂, M₃ o M₄ se sembraron en placas (25K/pocillo) sobre placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos en MEM-alfa + FBS dializado al 10 %. Una vez adheridas, las células se privaron de suero durante la noche. La estimulación agonista se realizó mediante la adición de 5 µL del agonista a las células durante 5 min (37 °C). Los medios se eliminaron y se adicionó 50 µL de tampón de lisis. Después de 15 minutos, se transfirió una muestra de 4 µL a una placa de 384 pocillos y se adicionaron 7 µL de la mezcla de detección. Las placas se incubaron durante 2 h con agitación suave en la oscuridad y luego se leyeron en un lector de placas PHERAstar.

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

Para todos los ejemplos, existen isómeros de oxima cis y trans y se han separado, a menos que se indique de cualquier otra manera, no se ha definido la configuración absoluta y se ha realizado la asignación de diferentes isómeros en función de su tiempo de retención en la traza analítica de LCMS. Cuando se usan materiales de partida racémicos, los isómeros separados siguen siendo mezclas racémicas. Para algunos ejemplos, existen dos diastereómeros adicionales a través del anillo de ciclobutano; cuando sea posible, estos se han separado, a menos que se indique de cualquier otra manera, y se hayan asignado en función de su tiempo de retención en la traza analítica de LCMS. Los datos analíticos para los isómeros activos se presentan en la Tabla 3. Los datos para varios compuestos débilmente activos también se incluyen en la Tabla 4 para resaltar una preferencia de estereoquímica absoluta.

30 Los resultados se exponen en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4				
Ej. No.	Actividad Muscarínica			
	pEC ₅₀ M ₁ (% E _{max} cf. ACh)	pEC ₅₀ M ₂ (% E _{max} cf. ACh)	pEC ₅₀ M ₃ (% E _{max} cf. ACh)	pEC ₅₀ M ₄ (% E _{max} cf. ACh)
ACh	8,3 (102)	7,8 (105)	8,1 (115)	8,1 (110)
1-1 Isómero 2 (racémico)	5,8 (54)	< 4,7 (4)	< 4,7 (1)	6,9 (71)
(S)-1-1 Isómero 1	6,2 (47)	NT	NT	6,7 (31)
(S)-1-1 Isómero 2	6,3 (49)	< 4,7 (7)	< 4,7 (0)	6,7 (62)
1-2 Isómero 1 (racémico)	6,3 (58)	< 4,7 (2)	< 4,7 (37)	7,1 (99)
1-2 Isómero 2 (racémico)	6,4 (83)	< 4,7 (7)	< 4,7 (1)	7,6 (94)
(S)-1-2 Isómero 1	< 4,7 (21)	< 4,7 (11)	< 4,7 (9)	7,2 (81)
(S)-1-2 Isómero 2	6,3 (36)	< 4,7 (5)	< 4,7 (7)	7,3 (81)
1-3 Isómero 1 (racémico)	6,5 (106)	NT	NT	7,6 (85)
1-3 Isómero 2 (racémico)	7,2 (92)	< 4,7 (21)	< 4,7 (17)	7,3 (83)
(S)-1-3 Isómero 2	6,6 (93)	< 4,7 (7)	< 4,7 (0)	7,6 (126)
1-4 Isómero 1 (racémico)	6,4 (87)	< 4,7 (24)	< 4,7 (5)	7,3 (115)
1-4 Isómero 2 (racémico)	6,5 (95)	< 4,8 (7)	< 4,8 (6)	7,5 (107)
1-5 Isómero 2 (racémico)	6,5 (105)	< 4,7 (22)	< 4,7 (4)	7,5 (104)
1-6 Isómero 2 (racémico)	7,4 (96)	< 4,7 (10)	< 4,7 (16)	6,9 (65)
1-7 Isómero 1 (racémico)	6,2 (48)	NT	NT	6,2 (52)
1-7 Isómero 2 (racémico)	6,3 (66)	NT	NT	6,6 (62)

Tabla 4

Tabla 4				
Actividad Muscarínica				
Ej. Núm.	pEC ₅₀ M ₁ (% Emax cf. ACh)	pEC ₅₀ M ₂ (% Emax cf. ACh)	pEC ₅₀ M ₃ (% Emax cf. ACh)	pEC ₅₀ M ₄ (% Emax cf. ACh)
1-8 Isómero 1 (racémico)	6,1 (65)	NT	NT	6,1 (46)
1-8 Isómero 2 (racémico)	6,5 (85)	NT	NT	6,5 (50)
1-9 Isómero 1 (racémico)	6,2 (57)	NT	NT	< 4,7 (0)
1-9 Isómero 2 (racémico)	6,2 (46)	NT	NT	6,4 (81)
1-10 Isómero 1 (racémico)	6,3 (58)	NT	NT	7,0 (89)
1-11 Isómero 1 (racémico)	6,6 (107)	NT	NT	6,9 (72)
1-11 Isómero 2 (racémico)	6,8 (99)	< 4,7 (19)	< 4,7 (6)	7,2 (97)
1-12 Isómero 1 (racémico)	7,0 (98)	< 4,7 (5)	< 4,7 (6)	7,2 (80)
1-12 Isómero 2 (racémico)	6,5 (72)	< 4,7 (2)	< 4,7 (1)	7,6 (101)
2-1 Mezcla de isómeros 2	6,7 (89)	< 4,7 (71)	< 4,7 (9)	7,2 (68)
2-2 Isómero 3	< 4,7 (5)	< 4,7 (7)	< 4,7 (2)	7,3 (67)
2-2 Isómero 4	6,7 (59)	< 4,7 (69)	< 4,7 (18)	7,7 (105)
2-3 Mezcla de dos isómeros	< 4,7 (22)	< 4,7 (7)	< 4,7 (5)	7,7 (93)
2-3 Isómero 4	6,8 (87)	< 4,7 (15)	< 4,7 (7)	7,6 (77)

Ejemplo BFormulaciones farmacéuticas(i) Formulación de Tabletas

Una composición de tableta que contiene un compuesto de la fórmula (1) se prepara por la mezcla de 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente, y 3 mg de estearato de magnesio como un lubricante y la compresión para formar una tableta de manera conocida.

(ii) Formulación de Cápsulas

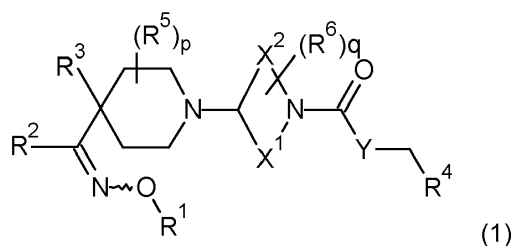
Una formulación de cápsula se prepara mezclando 100 mg de un compuesto de la fórmula (1) con 100 mg de lactosa y opcionalmente 1% en peso de estearato de magnesio y llenando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura opacas estándar.

Equivalentes

Los ejemplos anteriores se presentan con el propósito de ilustrar la invención y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la invención. Será fácilmente evidente que se pueden hacer numerosas modificaciones y alteraciones a las modalidades específicas de la invención descritas anteriormente e ilustradas en los ejemplos sin apartarse de los principios subyacentes a la invención. Todas estas modificaciones y alteraciones están destinadas a ser aceptadas por esta solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1):



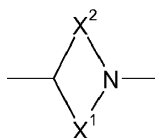
o una sal del mismo, en donde:

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

Y es N, O, S o C;

X¹ y X² son grupos hidrocarbonados saturados que juntos contienen un total de cuatro a nueve átomos de carbono y que se unen de manera que el resto:



forma un sistema de anillo mono o bicíclico;

R¹ es un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

R² es un ciano o un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

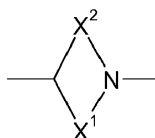
R³ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxilo; alcoxi C₁₋₃; y un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₅ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

R⁴ es un H o un grupo hidrocarbonado no aromático C₁₋₆ que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y en donde uno o dos, pero no todos, los átomos de carbono del grupo hidrocarbonado pueden reemplazarse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y las formas oxidadas de los mismos;

R⁵ es flúor; y

R⁶ es flúor.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹ se selecciona de metilo, etilo, propilo o isopropilo.
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en donde R² se selecciona de ciano, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o isobutilo.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R³ se selecciona de hidrógeno, flúor y metoxi.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde p es 0.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde q es 0.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el sistema de anillo mono o bicíclico formado por el resto:



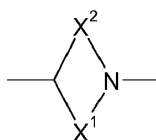
se selecciona de:

- (a) piperidina;
- (b) azepano;
- (a) un sistema de anillo de azabiciclo-octano o azabiciclo-nonano;
- (b) un sistema de anillo de 2-aza-espiro[3.4]octano o 6-aza-espiro[3.4]octano; y
- (c) un sistema de anillo de ciclopentanopirrolidina.

5

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el sistema de anillo mono o bicíclico formado por el resto:

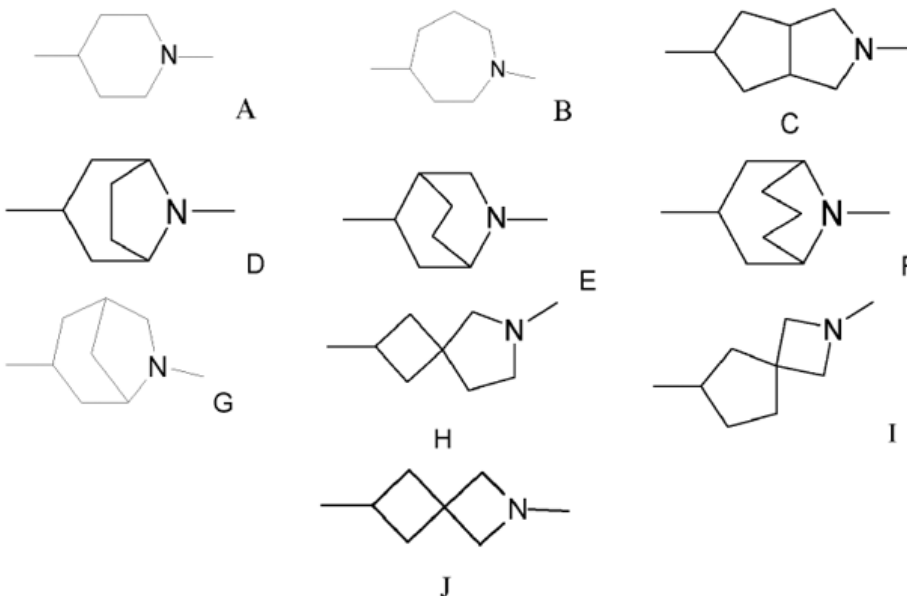
10



15

se selecciona de los sistemas de anillo a continuación:

20



25

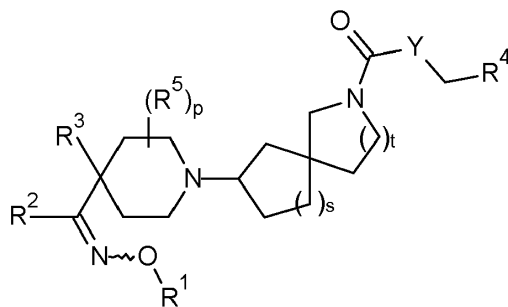
30

35

40

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

45



50

55

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y y p son como se definieron en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; s es 0 o 1 y t es 0 o 1.

60

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde Y es O.

60

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
 4-{4-[N-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 (4S)-4-{4-[N-metoxietanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 (4S)-4-{4-[N-metoxipropanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-metoxibutanimidoil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;

65

- (4S)-4-{4-[N-metoxibutanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-metoxi-2-metil-propanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-metoxi-2-metil-propanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-metoxi-4-metil-pentanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 5 4-{4-[N-etoxietanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-propoxietanimidooil]piperidin-1-il} azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-(propan-2-iloxi)etanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-etoxipropanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 10 4-{4-[N-propoxipropanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-(propan-2-iloxi)propanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 2-{4-[N-metoxietanimidooil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo;
 2-{4-[N-metoxipropanimidooil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo;
 2-{4-[N-metoxibutanimidooil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo;
 15 4-{4-[N'-metoxi-N-(2-metilpropil)carbamimidooil]piperidin-1-il} azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-(4-{ciano[(propan-2-iloxi)imino]metil}piperid-il)azepan-1-carboxilato de etilo.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de:
 4-{4-[N-metoxipropanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-metoxibutanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 20 4-{4-[N-metoxi-2-metilpropanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-metoxi-2-metilpropanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 4-{4-[N-(propan-2-iloxi)propanimidooil]piperidin-1-il}azepan-1-carboxilato de etilo;
 2-{4-[N-metoxipropanimidooil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo;
 25 2-{4-[N-metoxibutanimidooil]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octan-6-carboxilato de etilo.
14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o para el tratamiento o para disminuir la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio o para el tratamiento de la adicción, o para el tratamiento de los trastornos del movimiento.
- 30 16. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el trastorno es la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy o la esquizofrenia.
- 35