



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-128426

21. EXPEDIENTE No. 09-128426

TITULO: **"DERIVADOS DE LA ESPIROCICLOPROPIL
DINA"**

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 405/04**

71. SOLICITANTE : **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO: **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLORED A RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 11 NOV. 2009

(FORMA P 10).

991

25-12-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-128426- -00000-0000

Fecha: 2009-11-11 16:45:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **BERNSTEIN, Peter; BROWN, Dean; CACCIOLEA, Joseph; EDWARDS, Phil; FOLMER, James; GROBLEWSKI, Thierry; SYLVESTER, Mark y WESOLOWSKI, Steven.**

Dirección: AstraZeneca R&D Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 y AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Ville St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América y Canadá.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2008/050606

Fecha: 23/05/08

Publicación Internacional No. WO 2008/147314 A1

Fecha: 04/12/08

⑥

TÍTULO (54) "DERIVADOS DE LA ESPIROCICLOPROPIL PIPERIDINA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 405/04

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

25/05/07

60/940,350

⑨

Comprobante de Pago No. 09-77,263

Fecha: Octubre 13 de 2009

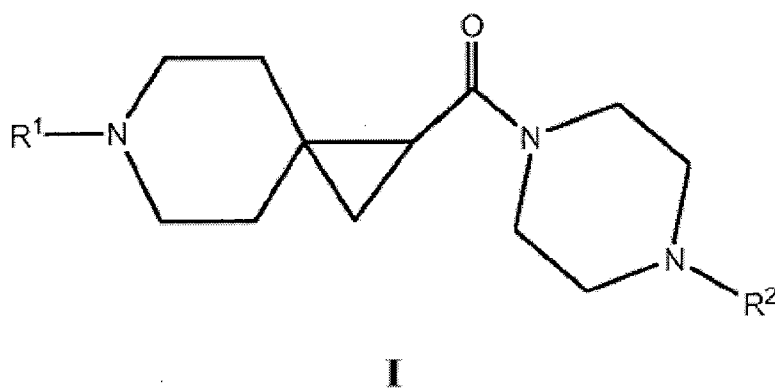
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Notificación de Cambio de dirección del Inventor EDWARDS, PHIL.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 77,263
FECHA : OCTUBRE 13 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-128426-00000-0000

Fecha: 2009-11-11 16:45:29 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	RECIBO DE CAJA			76955	13/10/2009	8,133,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

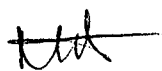
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello 10. Firma
Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald

de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra.



The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

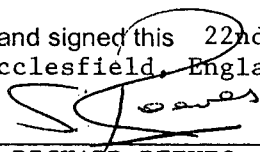
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

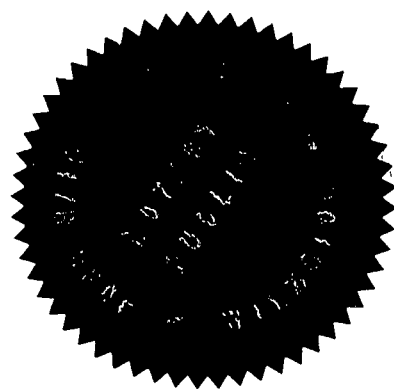
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkes-Barre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G479981

9. Stamp:
timbre:

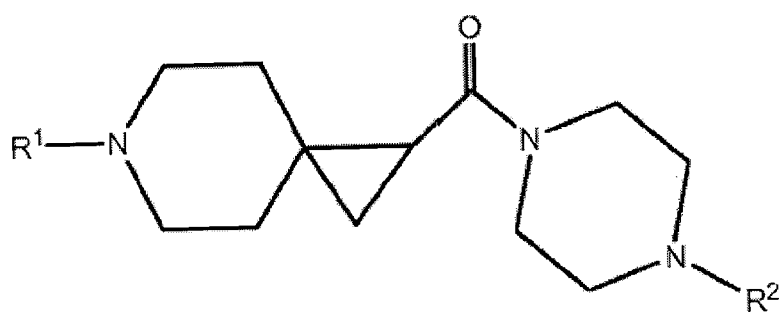
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





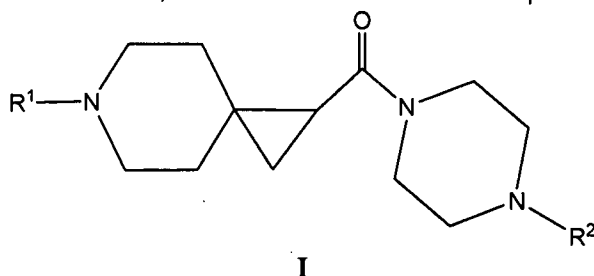
I

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl: C07D 405/04	
(22) Fecha de solicitud: 11-11-09					(71) Solicitante(s) ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		60/940,350		25-05-07		US
					(72) Inventor(es) BERNSTEIN, Peter; BROWN, Dean; CACCIOLA, Joseph; EDWARDS, Phil; FOLMER, James; GROBLEWSKI, Thierry; SYLVESTER, Mark y WESOŁOWSKI, Steven.	
					(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 25-12-09					(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha: 04/12/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 23/05/08					N° publicación: WO 2008/147314 A1	
No. de solicitud PCT/SE2008/050606						
(54) Título: "DERIVADOS DE LA ESPIROCICLOPROPIL PIPERIDINA"						

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas:



donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R¹ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alquilcarbonilo, carboxi (-C(=O)OH), hidroxilo (-OH), amino, alcoxicarbonilo y alquilsulfonilo; y

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R² está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C₁-C₆alquilo, alcoxi y cicloalquilo;

con la condición de que:

- 1) cuando R² sea un ciclohexilo, R¹ no sea un fenilo sustituido ni sin sustituir;
- 2) cuando R² sea arilo, R² no sea un fenilo sin sustituir; y
- 3) cuando R¹ sea tetrahidropiran-4-ilo y R² sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido no esté sustituido con metilo en la posición orto ni meta, ni sustituido con metoxi en la posición meta.

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 11-11-09

(51) Clasificación Internacional : C07D 405/04

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es) BERNSTEIN, Peter; BROWN, Dean; CACCIOLA, Joseph; EDWARDS, Phil; FOLMER, James; GROBLEWSKI, Thierry; SYLVESTER, Mark y WESOLOWSKI, Steven.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**
60/940,350

(32) **Fecha**
25-05-07

(33) **País**
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 25-12-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **23-05-08**

No. De solicitud **PCT/SE2008/050606**

(87) Publicación internacional

Fecha: **04-12-08**

N° publicación: **WO 2008/147314 A1**

(54) Titulo: **"DERIVADOS DE LA ESPIROCICLOPROPIL PIPERIDINA"**

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 11-11-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 405/04

(71) Solicitante(s) **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es) BERNSTEIN, Peter; BROWN, Dean; CACCIOLA, Joseph; EDWARDS, Phil; FOLMER, James; GROBLEWSKI, Thierry; SYLVESTER, Mark y WESOLOWSKI, Steven.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
60/940,350

(32) Fecha
25-05-07

(33) Pais
US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 25-12-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

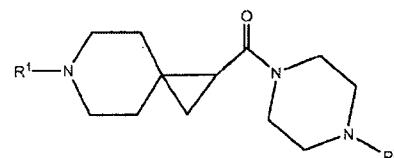
Fecha de presentación de la solicitud: 23-05-08

No. de solicitud **PCT/SE2008/050606**

(87) Publicación internacional:

Fecha: 04-12-08

No. Publicación: **WO 2008/147314 A1**



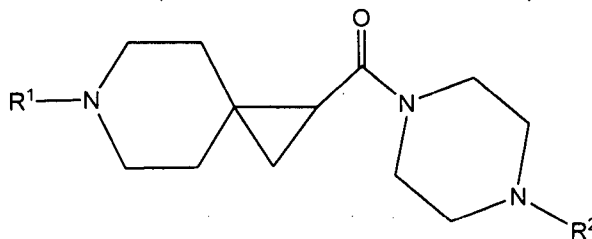
I

(54) Título: **"DERIVADOS DE LA ESPIROCICLOPROPIL PIPERIDINA"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas:



I

donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R¹ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfino, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alquilcarbonilo, carboxi (–C(=O)OH), hidroxilo (–OH), amino, alcóxicarbonilo y alquilsulfonilo; y

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R² está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C₁-C₆alquilo, alcoxi y cicloalquilo;

con la condición de que:

- 1) cuando R² sea un ciclohexilo, R¹ no sea un fenilo sustituido ni sin sustituir;
- 2) cuando R² sea arilo, R² no sea un fenilo sin sustituir; y
- 3) cuando R¹ sea tetrahidropiran-4-ilo y R² sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido no esté sustituido con metilo en la posición orto ni meta, ni sustituido con metoxi en la posición meta.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050606

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 15 relates to a method for treatment of the human or animal body by therapy, see PCT rule 39.1(iv). Nevertheless, a
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050606

Box II.1

search has been made for this claim. The search has been directed to the technical content of the claim.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2008/050606

International patent classification (IPC)

C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 221/20 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument(service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **GMHGHMUOIK**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/06/2008

International application No.
PCT/SE2008/050606

US	20070049571	A1	01/03/2007	CA	2606004 A	08/02/2007
				WO	2007016496 A	08/02/2007
WO	03091220	A1	06/11/2003	AU	2003228674 A	00/00/0000
				CA	2484217 A	06/11/2003
				CN	1649845 A	03/08/2005
				EP	1499596 A	26/01/2005
				JP	2006507220 T	02/03/2006
				MX	PA04010552 A	25/01/2005
				US	6890936 B	10/05/2005
				US	20040067972 A	08/04/2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 December 2008 (04.12.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/147314 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 405/04 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07D 221/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/SE2008/050606

(22) International Filing Date: 23 May 2008 (23.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/940,350 25 May 2007 (25.05.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BERNSTEIN, Peter [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). BROWN, Dean [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). CACCIOLA, Joseph [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). EDWARDS, Phil [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). FOLMER, James [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O.

Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). GROBLEWSKI, Thierry [FR/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Ville St. Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). SYLVESTER, Mark [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US). WESOLOWSKI, Steven [US/US]; AstraZeneca Wilmington, 1800 Concord Pike, P.O. Box 15437, Wilmington, Delaware 19850-5437 (US).

(74) Agent: ASTRAZENECA AB; AstraZeneca Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

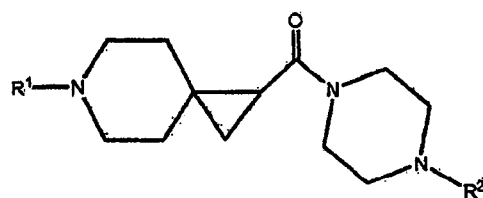
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: SPIROCYCLOPROPYL PIPERIDINE DERIVATIVES



(I)

(57) Abstract: Disclosed herein is at least one piperidine derivative, at least one pharmaceutical composition comprising at least one piperidine derivative disclosed herein for treating at least one histamine H3 receptor associated condition therewith

WO 2008/147314 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/SE2008/050606

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ASTRAZENECA AB
AstraZeneca Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2009 (29.10.2009)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 102756-1 WO	
International application No. PCT/SE2008/050606	International filing date (day/month/year) 23 May 2008 (23.05.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:			
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent	☐ the common representative
Name and Address EDWARDS, Phil AstraZeneca Wilmington 1800 Concord Pike P.O. Box 15437 Wilmington, Delaware 19850-5437 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:			
☐ the person	☐ the name	☒ the address	☐ the nationality ☐ the residence
Name and Address EDWARDS, Phil c/o AstraZeneca Intellectual Property AstraZeneca R&D Wilmington 1800 Concord Pike, PO Box 15437 Wilmington, DE 19850-5437 United States of America		State of Nationality US	State of Residence US
		Telephone No.	
		Facsimile No.	
		E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☐ the receiving Office	☒ the International Preliminary Examining Authority		
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned		
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned		
	☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Safi Horiya e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11
---	---

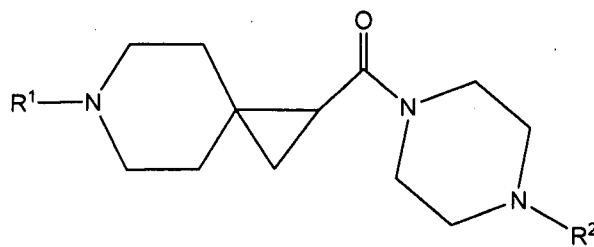
Facsimile No. +41 22 338 70 80

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/D8RAADD80

DERIVADOS DE LA ESPIROCICLOPROPIL PIPERIDINA**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

En la presente se divulga al menos un derivado de la piperidina, al menos una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de la piperidina divulgado en ésta para tratar al menos una afección asociada a un receptor H3 de histamina.

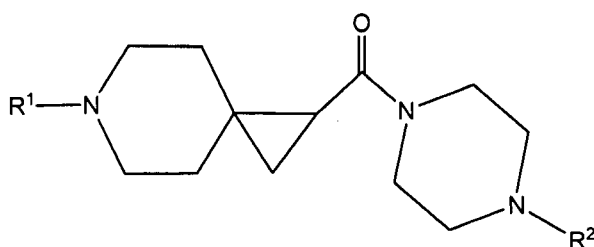
**I**

DERIVADOS DE LA ESPIROCICLOPROPIL PIPERIDINA

En la presente se divulga al menos un derivado de la piperidina, al menos una composición farmacéutica que contiene al menos un derivado de la piperidina divulgado en ésta y al menos un método de uso de al menos un derivado de la piperidina divulgado en ésta para tratar al menos una afección asociada a un receptor H3 de histamina.

El receptor H3 de histamina tiene interés en la actualidad en el desarrollo de nuevos medicamentos. El receptor H3 es un autorreceptor presináptico ubicado tanto en el sistema nervioso central como periférico, la piel y en órganos, como, por ejemplo, pulmón, intestino, probablemente bazo y tubo digestivo. Las pruebas actuales sugieren que el receptor H3 tiene actividad constitutiva intrínseca tanto in vitro como in vivo (es decir, es activo en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. Se ha demostrado que el receptor H3 de histamina regula la liberación de histamina y también de otros neurotransmisores, como, por ejemplo, serotonina y acetilcolina. Algunos ligandos del receptor H3 de histamina, como, por ejemplo, un antagonista o agonista inverso del receptor H3 de histamina pueden aumentar la liberación de neurotransmisores en el cerebro, en tanto que otros ligandos del receptor H3 de histamina, como, por ejemplo los agonistas del receptor H3 de histamina pueden inhibir la biosíntesis de histamina, y asimismo, inhibir la liberación de neurotransmisores. Esto sugiere que los agonistas, los agonistas inversos y los antagonistas del receptor H3 de histamina, podrían actuar como mediadores de la actividad neuronal. En consecuencia, se han realizado esfuerzos para desarrollar nuevos medicamentos que tengan como objetivo el receptor H3 de histamina.

Aquí se describen compuestos de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas:

**I**

donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R¹ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alquilcarbonilo, carboxi (–C(=O)OH), hidroxilo (–OH), amino, alcóxicarbonilo y alquilsulfonilo; y

R^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R^2 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C_1 - C_6 alquilo, alcoxi y cicloalquilo;

con la condición de que:

- 1) cuando R^2 sea un ciclohexilo, R^1 no sea un fenilo sustituido ni sin sustituir;
 - 2) cuando R^2 sea arilo, R^2 no sea un fenilo sin sustituir; y
- cuando R^1 sea tetrahidropiran-4-ilo y R^2 sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido no esté sustituido con metilo en la posición orto ni meta, ni sustituido con metoxi en la posición meta.

Aquí se describen además compuestos de acuerdo con la fórmula I para usar como medicamentos.

Aquí se describe incluso además el uso de compuestos de acuerdo con la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, dolor, obesidad y enfermedad de Alzheimer.

Incluso aún se describe además una composición farmacéutica que contiene al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I y un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Incluso se describen además compuestos de acuerdo con la fórmula I para usar en el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

Incluso aún se describe además un método para tratar al menos un trastorno seleccionado entre, deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, dolor, obesidad y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Incluso aún se describe además un método para tratar un trastorno en el cual modular el receptor H3 de histamina es beneficioso, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Las características y ventajas de la invención pueden ser comprendidas más fácilmente por los expertos luego de la lectura de la descripción detallada siguiente. Se apreciará que ciertas características de la invención, que son, por razones de claridad, descritas precedentemente y más adelante en el contexto de diferentes realizaciones, también se pueden combinar para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que son, por razones de brevedad, descritas en el contexto de

una única realización, también se pueden combinar de modo de formar subcombinaciones de éstas.

A menos que se indique específicamente algo diferente, las referencias que aquí se hacen en singular pueden también incluir el plural. Por ejemplo, “un” y “una” se pueden referir ya sea a un(a), o a un(a) o más.

Las realizaciones que aquí se identifican como ejemplos tienen la intención de ser ilustrativas y no limitantes.

A menos que se indique algo diferente, se entiende que cualquier heteroátomo con valencias no saturadas tiene suficientes átomos de hidrógeno como para saturar las valencias.

Las definiciones que se establecen aquí tienen precedencia sobre las definiciones establecidas en cualquier patente, solicitud de patente y/o publicación de solicitud de patente incorporada aquí por referencia.

Las definiciones o términos utilizados en la descripción de la invención se establecen más adelante. A menos que se indique algo diferente, la definición inicial provista para un grupo o término se aplica cada vez que dicho grupo o término se usa individualmente o como parte de otro grupo.

En toda la especificación, los grupos y sustituyentes de ésta pueden ser elegidos por los expertos de modo de obtener porciones y compuestos estables.

A menos que se especifique algo diferente, la nomenclatura utilizada aquí sigue generalmente los ejemplos y las reglas indicados en *Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979.

El término “C_m-C_n” o “grupo C_m-C_n” usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tenga m a n átomos de carbono. Por ejemplo, el término “C₁-C₄alquilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

Los términos “alquilo” y “alquil” se refieren a radicales alcano (hidrocarburos) de cadena lineal o ramificada que contienen entre 1 y 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos “alquilo” y “alquil” incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, metilo; etilo; propilo; isopropilo; 1-metilpropilo; n-butilo, t-butilo; isobutilo; pentilo; hexilo; isohexilo; heptilo; 4,4-dimetilpentilo; dietilpentilo; octilo; 2,2,4-trimetilpentilo; nonilo; decilo; undecilo; y dodecilo.

El término “hidrocarburo” se refiere a una estructura química que contiene sólo átomos de carbono e hidrógeno.

La expresión “radical hidrocarburo” se refiere a un hidrocarburo al que se le eliminó al menos un hidrógeno.

La expresión “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Es importante destacar que la expresión “alquilo inferior” está comprendida por la definición de “alquilo”. Sin embargo, el uso de la expresión “alquilo

inferior”, no tiene la intención de limitar la definición del término “alquilo” ya sea explícita o implícitamente a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contenga entre 5 y 12 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo inferiores incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, metilo; etilo; propilo; isopropilo; n-butilo; t-butilo; e isobutilo.

El término “arilo” se refiere a hidrocarburos cíclicos, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos, que tienen entre 6 y 12 átomos de carbono en la porción del anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, fenilo; naftalenilo; bifenilo; y difenilo. Cuando están presentes dos anillos aromáticos, los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un único punto (por ejemplo, bifenilo), o estar fusionados (por ejemplo, naftalenilo).

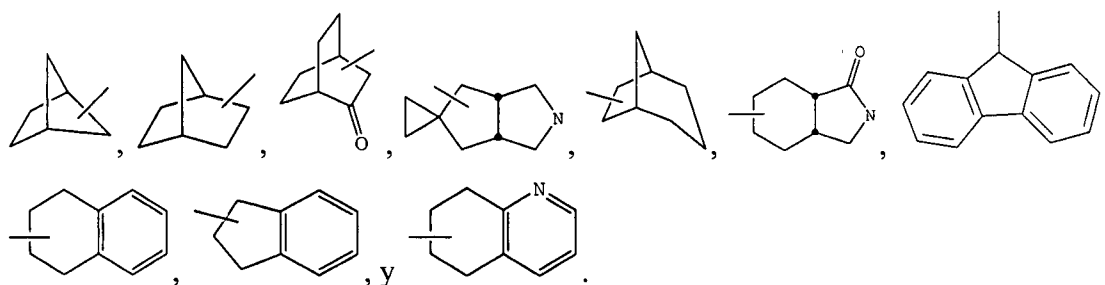
El término “heteroarilo” se refiere a grupos cíclicos aromáticos, como, por ejemplo, sistemas cíclicos, monocíclicos de 5 a 6 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 16 miembros que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. El anillo que contiene átomos de carbono puede contener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede estar unido a otro residuo en cualquier punto disponible de unión.

Los ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, furilo, tiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo. A menos que se haga referencia a un punto específico de unión, por ejemplo, como en pirid-2-ilo, piridazin-3-ilo, se entiende que dichos grupos heteroarilo se puedan enlazar a otro residuo en cualquier punto de unión disponible.

Los ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, cromenilo, indolilo, indazolilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzofurilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo y triazinilazepinilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico totalmente saturado y parcialmente insaturado que contiene entre 1 y 3 anillos y entre 3 y 8 átomos de carbono por anillo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo. Un anillo cicloalquilo puede tener un átomo de carbono reemplazado por un grupo carbonilo (C=O). Los cicloalquilos incluyen anillos que tienen un segundo o tercer anillo fusionado a éste, que es un heterociclo, heteroarilo o arilo, siempre que en tales casos el punto de unión sea al residuo cicloalquilo del sistema cíclico. El término “cicloalquilo” también incluye anillos que tienen un segundo o tercer anillo unido al anillo o sistema cíclico de manera espiro.

Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo,



El término “heterociclo” se refiere a un grupo cíclico opcionalmente sustituido, totalmente saturado o insaturado, aromático o no aromático, que es, por ejemplo, un sistema cíclico, monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros o tricíclico de 10 a 15 miembros, que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del heterociclo que contenga un heteroátomo puede tener 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, donde los heteroátomos de N y S pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo N puede, opcionalmente, hacerse cuaternario. El heterociclo puede unirse a través de un heteroátomo o un átomo de carbono.

Los ejemplos de heterociclos monocíclicos incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, pirrolidinilo, pirrolilo, indolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, homopiperazinilo, 2-oxohomopiperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, N-oxo-piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, dioxanilo, isotiazolidinilo, tietanilo, tiiranilo, triazinilo y triazolilo.

Los ejemplos de heterociclos bicíclicos incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzodioxol, quinuclidinilo, quinolinilo, quinolinil-N-óxido, tetrahydroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizinilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo, dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo, bencisotiazolilo, bencisoxazolilo, benzodiazinilo, benzofurazanilo, benzotiopirranilo, benzotriazolilo, benzpirazolilo, dihydrobenzofurilo, dihydrobenzotienilo, dihydrobenzotiopirranilo, dihydrobenzotiopirranil sulfona, dihydrobenzopirranilo, indolinilo, indazolilo, isocromanilo, isoindolinilo, naftiridinilo, ftalazinilo, piperonilo, purinilo, piridopiridilo, quinazolinilo, tetrahydroquinolinilo, tienofurilo, tienopiridilo y tienotienilo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere a un cicloalquilo saturado o insaturado en el cual al menos un carbono del anillo (y todos los átomos de hidrógeno asociados) son reemplazados independientemente por al menos un heteroátomo seleccionado entre O y N.

En otra realización, el al menos un carbono del anillo (y todos los átomos de hidrógeno asociados) son reemplazados independientemente por al menos un heteroátomo seleccionado entre O, N y S. Aún en otra realización, al menos dos carbonos del anillo (y todos los átomos de hidrógeno asociados) son reemplazados, cada uno, independientemente por al menos dos heteroátomos seleccionados entre O, N y S.

El término “alquenilo” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene entre 2 y 12 átomos de carbono y al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, etenilo y alilo.

Los términos “halógeno” y “halo” se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término “haloalquilo” se refiere a un alquilo enlazado a un único halógeno o a múltiples halógenos. Los ejemplos de haloalquilo que contienen múltiples halógenos incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, $-\text{CHCl}_2$ y $-\text{CF}_3$.

El término “amida” se refiere al grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^e\text{R}^f$, donde R^e y R^f se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquenilo y cicloalquilo.

El término “amina” o “amino” utilizado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-\text{NR}^g\text{R}^h$, donde R^g y R^h se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un radical hidrocarburo.

El término “alcoxi” utilizado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de fórmula general $-\text{OR}^i$, donde R^i se selecciona entre radicales hidrocarburo. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no exclusivamente, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi y propargiloxi.

El término “sulfinilo” se refiere a un $\text{S}(=\text{O})$.

El término “sulfonilo” se refiere al grupo $\text{S}(=\text{O})_2$.

El término “carbonilo” se refiere al grupo $\text{C}(=\text{O})$.

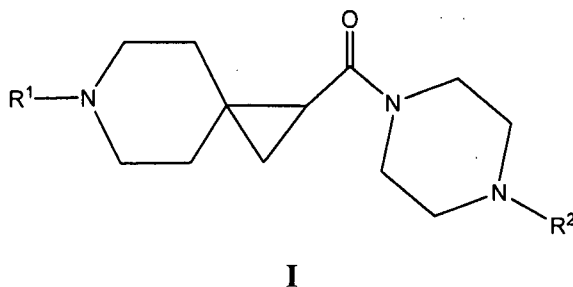
La expresión “opcionalmente sustituido(a)” se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidos con al menos un sustituyente en cualquiera de las posiciones sustituibles disponibles y a grupos, estructuras o moléculas que no están sustituidos.

La expresión “farmacéuticamente aceptable”, como se emplea aquí, indica que la sustancia identificada como “farmacéuticamente aceptable” es adecuada y fisiológicamente aceptable para la administración a un paciente/sujeto. Por ejemplo, la expresión “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” indica sal(es) adecuada(s) y fisiológicamente aceptable(s).

La frase “un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas” se refiere a la base libre de fórmula I o sus enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o sus enantiómeros, y/o mezclas de al menos una base libre de fórmula I o sus enantiómeros y al menos una sal farmacéuticamente aceptable de fórmula I o sus enantiómeros.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a esa cantidad de un compuesto suficiente para modular uno o más de los síntomas de la afección o enfermedad que está siendo tratada.

En un aspecto, la invención estipula un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas:



donde:

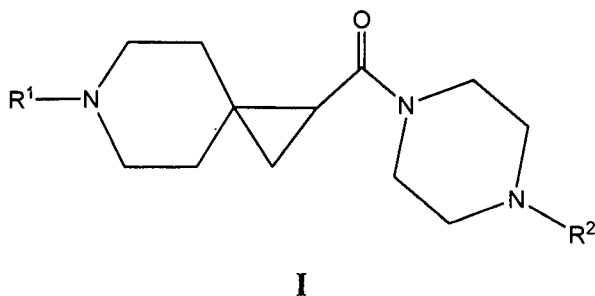
R¹ es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R¹ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alquilcarbonilo, carboxi ($-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$), hidroxilo ($-\text{OH}$), amino, alcoxicarbonilo y alquilsulfonilo; y

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R² está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C₁-C₆alquilo, alcoxi y cicloalquilo;

con la condición de que:

- 1) cuando R² sea un ciclohexilo, R¹ no sea un fenilo sustituido ni sin sustituir;
- 2) cuando R² sea arilo, R² no sea un fenilo sin sustituir; y
- 3) cuando R¹ sea tetrahidropiran-4-ilo y R² sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido no esté sustituido con metilo en la posición orto ni meta, ni sustituido con metoxi en la posición meta.

En otro aspecto, la invención estipula un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas:



donde:

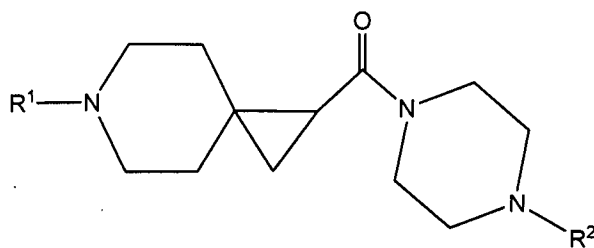
R^1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R^1 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alquilcarbonilo, carboxi ($-C(=O)OH$), hidroxilo ($-OH$), amino, alcoxycarbonilo y alquilsulfinilo; y

R^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R^2 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C_1 - C_6 alquilo, alcoxi y cicloalquilo;

con la condición de que:

- 1) cuando R^2 sea un ciclohexilo, R^1 no sea un fenilo sustituido ni sin sustituir;
- 2) cuando R^2 sea arilo, R^2 no sea un fenilo sin sustituir; y
- 3) cuando R^1 sea tetrahidropiran-4-ilo y R^2 sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido no esté sustituido con metilo en la posición orto ni meta, ni sustituido con metoxi en la posición meta; y
- 4) cuando R^2 sea un ciclohexilo, R^1 no sea benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo ni 5-(trifluorometil)-piridina-2-ilo.

En aún otro aspecto, la invención estipula un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas:



I

donde:

R^1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R^1 está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo, hidroxilo ($-OH$), amino, y

R^2 es un cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R^2 está opcionalmente sustituido con al menos un cicloalquilo.

En una realización, R^1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo.

En otra realización, R^1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, arilalquenilo, heterociclo o heterocicloalquilo.

En otra realización más, R^1 es arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, arilalquenilo o heterocicloalquilo.

Aún en otra realización, R^1 es C_6 - C_{14} arilo, C_6 - C_{14} heteroarilo, (C_6 - C_{14} aril)-(C_1 - C_6 alquilo), C_3 - C_8 cicloalquilo, (C_3 - C_8 heterocicloalquil)-(C_1 - C_6 alquilo), C_1 - C_6 alquilo, (C_6 - C_{14} aril)-(C_1 - C_6 alquenilo), o C_3 - C_8 heterocicloalquilo.

En otra realización, R^1 es arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo.

En otra realización, R^1 es heterocicloalquilo, alquilo, arilalquenilo o arilalquilo.

En otra realización más, R^1 es heterocicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, arilalquenilo o arilalquilo.

Aún en otra realización, R^1 es arilo.

Incluso en otra realización, R^1 es heteroarilo.

Incluso en otra realización más, R^1 es arilalquilo.

Incluso aún en otra realización, R^1 es cicloalquilo.

En otra realización más, R^1 es heterocicloalquilo.

Aún en otra realización, R^1 es alquilo.

Incluso aún en otra realización, R^1 es C_1 - C_6 alquilo.

Aún en otra realización más, R^1 es heterocicloalquilalquilo.

En otra realización, R^1 es arilalquenilo.

Aún en otra realización, R^1 es heterociclo.

En otra realización más, R^1 es piperidinilo, tetrahidropiranilo, feniletilo, butilo, fenilalilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, morfoliniletilo, fenilmetilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, metilo, ciclobutilo, fenilo, etilo o benzo[d][1,3]dioxolilo.

Aún en otra realización más, R^1 es piperidinil-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, feniletilo, butilo, fenilalilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-tiopiran-3-ilo, N-morfoliniletilo, fenilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-il-5-ilo, piridin-2-il-6-ilo, metililo, ciclobutilo, fenil-4-ilo, etililo o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo.

Aún en otra realización más, R^1 es tetrahidropiran-4-ilo, fenetilo, cinamilo, 2-etilbutilo o 1-metil-4-piperidilo.

En otra realización, R^1 es tetrahidropiran-4-ilo.

En otra realización, R^1 es fenetilo.

En otra realización más, R^1 es cinamilo.

Aún en otra realización más, R¹ es 2-etilbutilo.

En otra realización más, R¹ es 1-metil-4-piperidilo.

Aún en otra realización, R¹ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, alquilcarbonilo, hidroxilo (-OH) y amino.

Aún en otra realización, R¹ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alcóxicarbonilo y alquilsulfonilo.

Aún en otra realización más, R¹ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C₁-C₆alquilo, haloC₁-C₆alquilo, amida, C₁-C₆alcoxi, halógeno, (C₆-C₁₄aril)-(C₁-C₆alcoxi), C₁-C₆alcóxicarbonilo y C₁-C₆alquilsulfonilo.

En otra realización, R¹ está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre etilo, metilo, isopropilo, isopropoxycarbonilo, N-metilformamida, metilsulfonilo, metoxi, trifluorometilo, cloro, metoxycarbonilo y fenilmetoxi.

En otra realización más, R¹ está sustituido con al menos un alquilo.

Aún en otra realización, R¹ está sustituido con al menos un alquilo inferior.

Aún en otra realización más, R¹ está sustituido con al menos un metilo.

Aún en otra realización más, R² es arilo.

En otra realización, R² es heteroarilo.

En otra realización, R² es cicloalquilo.

En otra realización, R² es alquilo.

Incluso en otra realización, R² es heterocicloalquilo.

Incluso aún en otra realización, R² es cicloalquilalquilo.

R² es C₆-C₁₄arilo, C₆-C₁₄heteroarilo, C₃-C₈cicloalquilo, C₁-C₆alquilo, C₃-C₈heterocicloalquilo o (C₃-C₈cicloalquil)-(C₁-C₆alquilo).

Aún en otra realización, R² es C₃-C₈cicloalquilo, C₃-C₈cicloalquilalquilo o C₁-C₆alquilo.

Aún en otra realización, R² es C₃-C₈cicloalquilo.

Incluso en otra realización, R² es C₃-C₈cicloalquilalquilo.

Aún en otra realización más, R² es C₁-C₆alquilo.

Incluso aún en otra realización más, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, metilo, isopropilo, tetrahidropirano, piridinilo o fenilo.

Incluso aún en otra realización más, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, metilo, isopropilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridin-2-ilo o fen-4-ilo.

Aún en otra realización más, R^2 es ciclohexilmetilo, ciclohexilo, ciclobutilo, ciclopropilo, cicloheptilo, ciclopentilo, metilo o isopropilo.

Incluso en otra realización, R^2 es ciclohexilmetilo.

Incluso aún en otra realización, R^2 es ciclohexilo.

Incluso aún en otra realización más, R^2 es ciclobutilo.

En otra realización, R^2 es ciclopropilo.

Aún en otra realización, R^2 es cicloheptilo.

Aún en otra realización más, R^2 es ciclopentilo.

Incluso en otra realización, R^2 es isopropilo.

Aún en otra realización más, R^2 es metilo.

En otra realización, R^2 está sustituido con alcoxi.

Aún en otra realización, R^2 está sustituido con metoxi.

En otra realización, R^1 es C_6 - C_{14} arilo, C_6 - C_{14} heteroarilo, (C_6 - C_{14} aril)-(C_1 - C_6 alquilo), C_3 - C_8 cicloalquilo, (C_3 - C_8 heterocicloalquil)-(C_1 - C_6 alquilo), C_1 - C_6 alquilo, (C_6 - C_{14} aril)-(C_1 - C_6 alquenilo) o C_3 - C_8 heterocicloalquilo; y R^2 es C_6 - C_{14} arilo, C_6 - C_{14} heteroarilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_8 heterocicloalquilo o (C_3 - C_8 cicloalquil)-(C_1 - C_6 alquilo).

En otra realización más, R^1 es piperidinilo, tetrahidropiranilo, feniletilo, butilo, fenilalilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, morfoliniletilo, fenilmetilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, metilo, ciclobutilo, fenilo, etilo o benzo[d][1,3]dioxolilo; y R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, metilo, isopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o fenilo.

En otra realización más, R^1 es piperidinil-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, feniletilo, butilo, fenilalilo, ciclohexilo, tetrahidro-2H-tiopiran-3-ilo, N-morfoliniletilo, fenilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-4-ilo, piridin-2-il-5-ilo, piridin-2-il-6-ilo, metililo, ciclobutilo, fenil-4-ilo, etililo o benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo; y es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, metilo, isopropilo, tetrahidropiran-4-ilo, piridin-2-ilo o fenil-4-ilo.

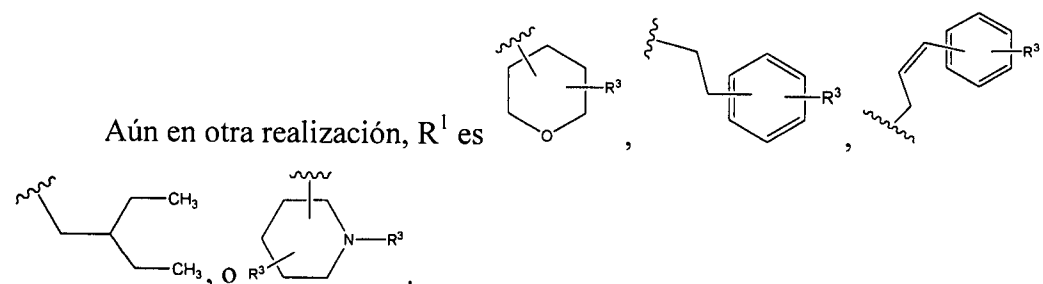
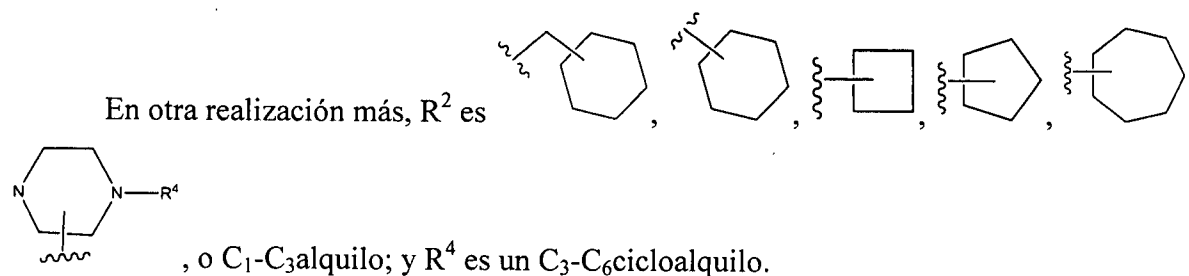
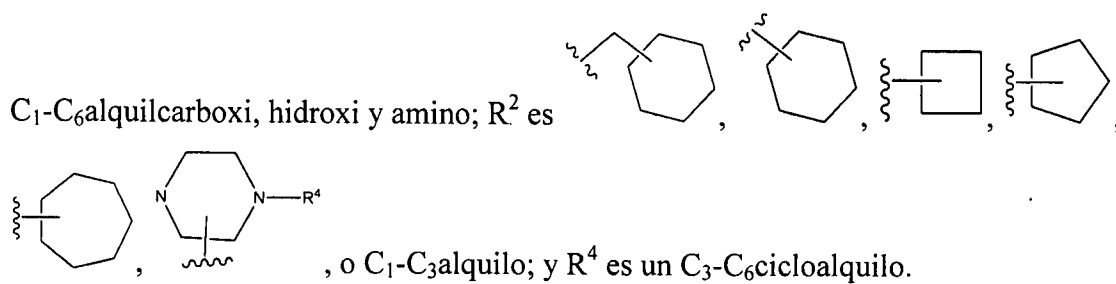
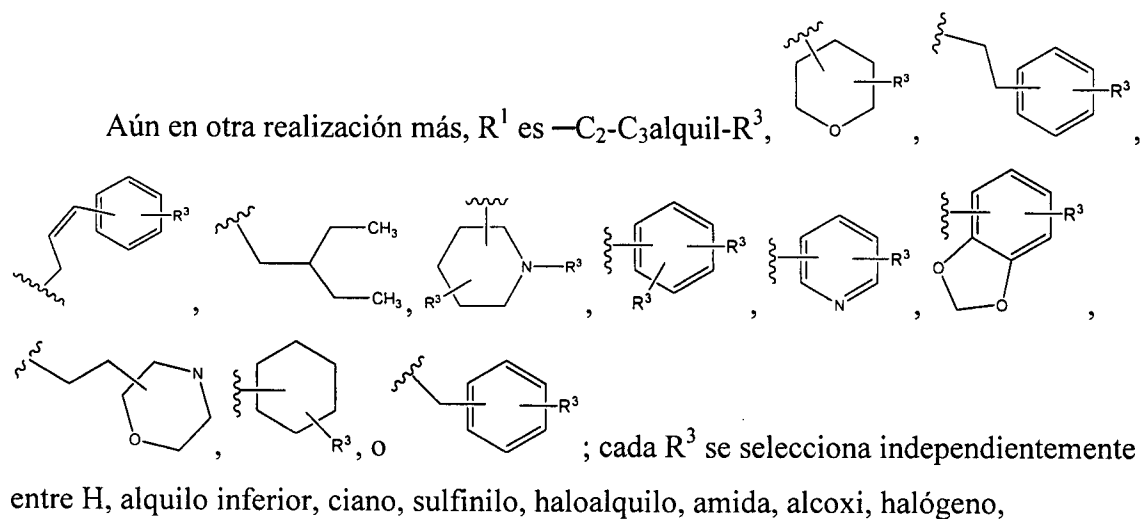
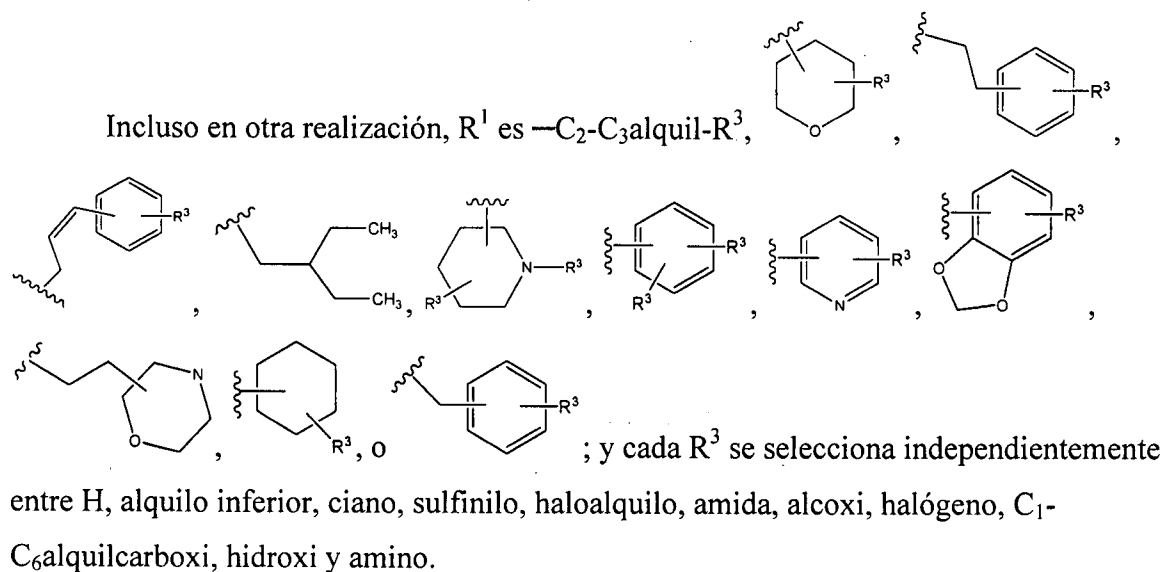
Aún en otra realización, R^1 es heterocicloalquilo, alquilo, arilalquenilo o arilalquilo; y R^2 es cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alquilo.

Aún en otra realización más, R^1 es heterocicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, arilalquenilo o arilalquilo; y R^2 es C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_8 cicloalquilalquilo o C_1 - C_6 alquilo.

En otra realización, R^1 es heterocicloalquilo sustituido con al menos un alquilo, C_1 - C_6 alquilo sustituido con al menos un alquilo, arilalquenilo sustituido con al menos un alquilo o arilalquilo sustituido con al menos un alquilo; y R^2 es C_3 - C_8 cicloalquilo, C_3 - C_8 cicloalquilalquilo o C_1 - C_6 alquilo.

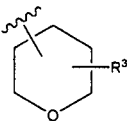
Aún en otra realización, R^1 es un heterocicloalquilo sustituido con al menos un metilo.

13

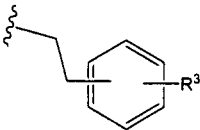


14

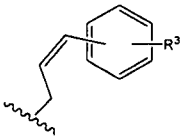
Incluso en otra realización, R¹ es



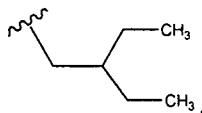
Incluso aún en otra realización, R¹ es



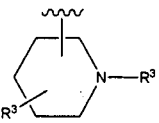
Aún en otra realización más, R¹ es



Incluso aún en otra realización más, R¹ es

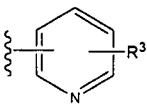


En otra realización, R¹ es

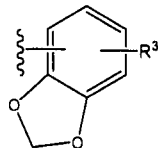


Aún en otra realización, R¹ es —C₂-C₃alquil-R³.

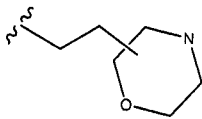
Aún en otra realización más, R¹ es



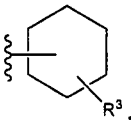
Incluso en otra realización más, R¹ es



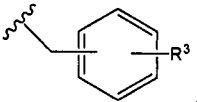
Incluso aún en otra realización más, R¹ es



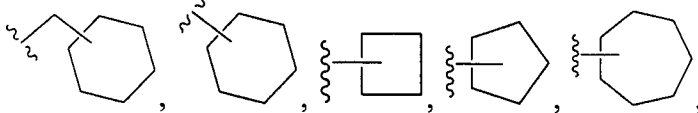
Incluso aún en otra realización más, R¹ es

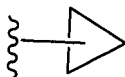


Incluso en otra realización, R¹ es

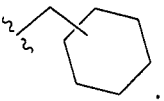


En otra realización, R² es

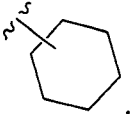


, metilo o isopropilo.

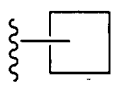
Incluso en otra realización, R² es

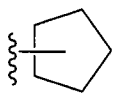


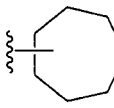
Aún en otra realización, R² es

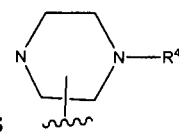


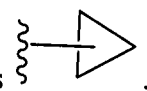
15

En otra realización más, R^2 es .

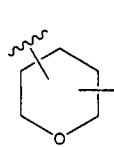
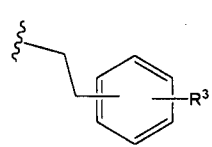
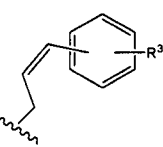
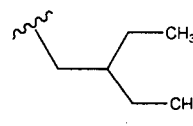
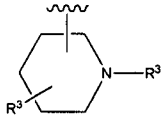
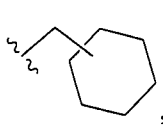
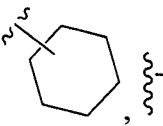
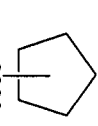
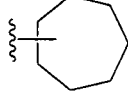
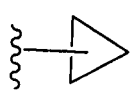
En otra realización más, R^2 es .

Aún en otra realización, R^2 es .

En otra realización, R^2 es .

En otra realización, R^2 es .

Incluso en otra realización, R^2 es C_1 - C_3 alquilo.

Aún en otra realización, R^1 es , , , , ; y R^2 es , , , , , , metilo o isopropilo.

En otra realización, R^3 se selecciona independientemente entre H, alquilo inferior, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, C_1 - C_6 alquilcarboxi, hidroxilo y amino

En otra realización más, R^3 se selecciona independientemente entre H, CH_3 , ciano, $-S(=O)CH_3$, CF_3 , $-C(=O)NHCH_3$, $-OCH_3$, Cl, $-C(=O)CH_3$, OH y $N(CH_3)_2$.

Incluso en otra realización, R^4 es un cicloalquilo.

En otra realización más, R^4 es un C_3 - C_6 cicloalquilo.

Incluso aún otra realización está dirigida a al menos un compuesto seleccionado entre (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; [6-(2-Etilbutil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Metilpiperazin-1-il)-[6-((E)-3-fenilalil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Metilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (4-Metilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Metilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Ciclopropilpiperazin-1-il)-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Isopropilpiperazin-1-il)-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Cicloheptilpiperazin-1-il)-(6-(tetrahidro-2H-

piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)-metanona; (4-Ciclopentilpiperazin-1-il)-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)-metanona; 4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Piridin-4-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; [4-(4-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-feniletil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-isopropil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclobutil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; (6-Bencil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; [6-(Tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; [6-(2-Benciloxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrotiopiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrofuran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(2-morfolin-4-iletil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-piridin-4-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; Éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-acético; 2-[1-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-N-metilacetamida; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metanosulfonilfenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metoxifenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; Éster metílico del ácido 4-[1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-benzoico; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(6-metoxipiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; [6-(6-Cloropiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-ciclobutilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(2-metoxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-piridin-2-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-p-tolil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; 4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-(Piridin-3-il)piperazin-1-il)-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)-metanona; (4-(2-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)-metanona; y (4-(3-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)-(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)-metanona; y sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

Otra realización está dirigida a al menos un compuesto seleccionado entre (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-

Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
 [6-(2-Etilbutilo)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona; (4-
 Metilpiperazin-1-il)-[6-((E)-3-fenilalil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-
 Metilpiperazin-1-il)-[6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Metilpiperazin-1-il)-[6-
 (1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Metilpiperazin-1-il)-[6-
 (tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)(6-
 (tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)-metanona; (4-Ciclopropilpiperazin-1-
 il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Isopropilpiperazin-1-
 il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Cicloheptilpiperazin-
 1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-
 Ciclopentilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona;
 4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-
 Piridin-4-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; [4-(4-
 Metoxifenil)-piperazin-1-il]-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-
 Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclohexil-6-
 azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-
 (1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-
 isopropil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclobutil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-[4-
 (tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; (6-Bencil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-
 ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; [6-(Tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-
 (tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; [6-(2-Benciloxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-
 (4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrotiopiran-3-
 il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-
 azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-3-il)-6-
 azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrofuran-3-il)-6-
 azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(2-morfolin-4-iletel)-6-
 azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-piridin-4-il-6-
 azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; Éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-ciclobutilpiperazina-1-
 carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-acético; 2-[1-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-
 azaespiro[2.5]oct-6-il]-N-metilacetamida; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-
 metanosulfonilfenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-
 metoxifenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; Éster metílico del ácido 4-[1-(4-
 ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-benzoico; (4-Ciclobutilpiperazin-1-
 il)-[6-(6-metoxi piridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; [6-(6-Cloropiridin-2-il)-6-
 azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-
 (2-metoxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-piridin-2-il-
 6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-p-tolil-6-

azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; 4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-(Piridin-3-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-(2-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; y (4-(3-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; y sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

Otra realización más está dirigida a al menos un compuesto seleccionado entre (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Ciclopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Isopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Cicloheptilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Ciclopentilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Piridin-4-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; [4-(4-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-isopropil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclobutilo-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; (6-Bencil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; [6-(Tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; [6-(2-Benciloxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrotiopiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrofuran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(2-morfolin-4-iletel)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-piridin-4-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; Éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-acético; 2-[1-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-N-metil-acetamida; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metanosulfonilfenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metoxifenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; Éster metílico del ácido 4-[1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-benzoico; (4-(Piridin-3-

il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-(2-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; y (4-(3-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il) metanona; y sus enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

Incluso otra realización más está dirigida a al menos un compuesto seleccionado entre (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Ciclopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Isopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Cicloheptilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Ciclopentilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-Piridin-4-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; [4-(4-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro [2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-isopropil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (6-Ciclobutilo-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; (6-Bencil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; [6-(Tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro [2.5]oct-1-il]-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona; [6-(2-Benciloxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrotiopiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahydrofuran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(2-morfolin-4-iletil)-6-azaespiro [2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-piridin-4-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; Éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-acético; 2-[1-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-N-metil-acetamida; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metanosulfonilfenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metoxifenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona; Éster metílico del ácido 4-[1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-benzoico; (4-(Piridin-3-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; (4-(2-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-

il)metanona; y (4-(3-metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il) metanona; y sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

Aún otra realización se dirige a al menos un compuesto seleccionado entre (4-Isopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; 4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; y (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona; y sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

Se sobreentenderá que cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereoisoméricas o como una mezcla racémica. La presente invención incluye todos los posibles enantiómeros, diastereoisómeros, racematos o mezclas de éstos, de los compuestos de fórmula I. Las formas ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de los materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos que se describen más adelante.

También se apreciará que ciertos compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo los isómeros E y Z de los alquenos. La presente invención incluye todos los isómeros geométricos de los compuestos de fórmula I. Se sobreentenderá además que la presente invención abarca los tautómeros de los compuestos de fórmula I.

Se sobreentenderá asimismo, que ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como asolvatadas. Se sobreentenderá además que la presente invención abarca todas dichas formas solvatadas de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I también pueden formar sales. En consecuencia, cuando aquí se hace referencia a un compuesto de fórmula I, dicha referencia incluye, a menos que se indique lo contrario, sus sales. En una realización, los compuestos de fórmula I forman sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, los compuestos de fórmula I forman sales que pueden, por ejemplo, usarse para aislar y/o purificar los compuestos de fórmula I.

Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de acuerdo con la fórmula I se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en el área. Estos procedimientos estándar incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, la reacción de un compuesto suficientemente básico, como, por ejemplo, una alquilamina con un ácido adecuado, como, por ejemplo, HCl o ácido acético, para obtener un anión fisiológicamente aceptable. También es posible preparar la sal correspondiente de un metal alcalino (como sodio, potasio o litio) o un metal alcalinotérreo (como calcio) tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula I que tenga un protón ácido adecuado, como, por ejemplo, un ácido carboxílico o un fenol con un equivalente de un hidróxido o alcóxido (como, por ejemplo, un

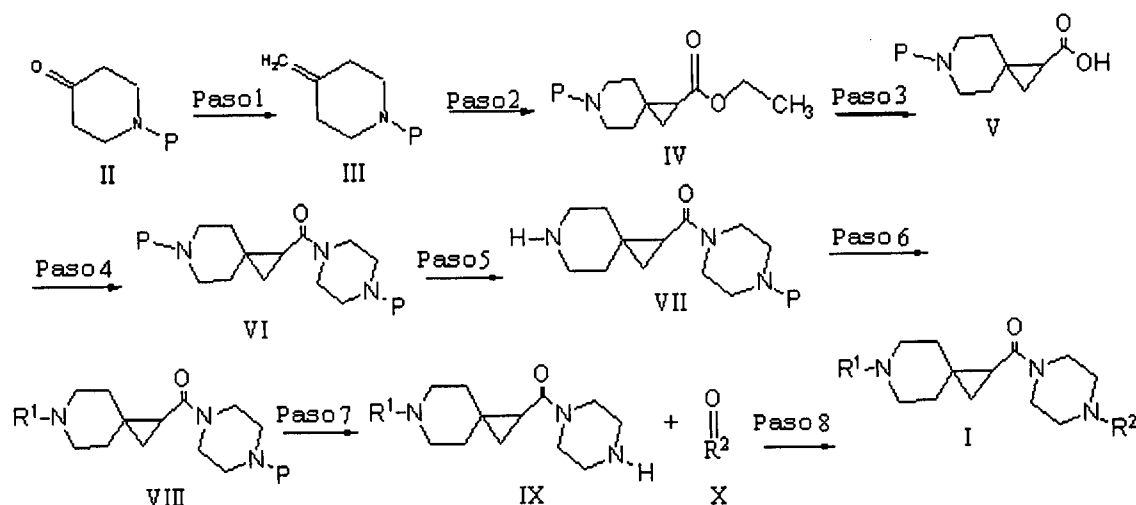
etóxido o metóxido) de un metal alcalino o alcalinotérreo, o una amina orgánica adecuadamente básica (como, por ejemplo, una colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido de técnicas de purificación convencionales.

En una realización, un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede convertir en una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, particularmente, una sal de adición de ácido como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato.

En general, los compuestos de fórmula I se pueden preparar de acuerdo con los esquemas siguientes y el conocimiento general de un experto y/o de acuerdo con los métodos indicados en los ejemplos siguientes. Los solventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción pueden ser fácilmente seleccionadas por un experto. Los materiales de partida están disponibles en el comercio o son preparados fácilmente por un experto. Se pueden emplear técnicas combinatorias en la preparación de compuestos, por ejemplo, cuando los productos intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas. En los esquemas, los grupos R^1 y R^2 son los definidos precedentemente y P es un grupo protector de amino.

La expresión “grupo protector de amino” se refiere a residuos reconocidos en el área capaces de unirse a un grupo amino de modo de evitar que el grupo amino participe en reacciones que se producen en cualquier parte de la molécula a la cual está unido dicho grupo amino. Los grupos protectores de amino aceptables, incluyen pero no exclusivamente, por ejemplo, los grupos protectores de amino descritos en “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2ª edición, John Wiley & Sons, 1981. El grupo protector de amino puede ser, por ejemplo, un grupo protector tipo uretano (también conocido como grupo protector carbamato), que incluye pero no exclusivamente, por ejemplo, grupos arilalquilocarbonilo, como, por ejemplo, benciloxycarbonilo; y grupos alcóxicarbonilo, como, por ejemplo, metoxycarbonilo y *tert*-butoxicarbonilo. Típicamente, el grupo protector de amino es *tert*-butoxicarbonilo.

Esquema 1



Paso 1

Un compuesto de acuerdo con la fórmula III se puede obtener tratando una sal de fosfonio de trifenilfosfina adecuada y un haluro de alquilo como, por ejemplo, bromometano y una base adecuada, como, por ejemplo, n-butilitio en un solvente adecuado, como, por ejemplo, tetrahidrofurano seguido de la adición de un compuesto de acuerdo con la fórmula II.

Paso 2

Un compuesto de acuerdo con la fórmula IV se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula III con un reactivo de ciclopropanación sustituido adecuado, como, por ejemplo, diazoacetato de etilo en presencia de una sal metálica adecuada, como, por ejemplo, cianuro cuproso en un solvente adecuado, como, por ejemplo, cloruro de metileno.

Paso 3

Un compuesto de acuerdo con la fórmula V se puede obtener hidrolizando un compuesto de acuerdo con la fórmula IV al ácido carboxílico correspondiente con una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de litio en un solvente adecuado, como, por ejemplo, THF, MeOH o agua; seguido de acidificación con un ácido adecuado como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N.

Paso 4

Un compuesto de acuerdo con la fórmula VI se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula V con un reactivo acoplante adecuado, como, por ejemplo, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N, N,N',N'-tetrametiluronio con una base adecuada, como, por ejemplo, N-etildiisopropilamina seguido del tratamiento con una amina primaria o secundaria, adecuadamente funcionalizadas, como, por ejemplo, piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo, en un solvente adecuado, como, por ejemplo, acetonitrilo.

Paso 5

Un compuesto de acuerdo con la fórmula VII se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula VI con un catalizador metálico adecuado sobre un soporte, como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón en presencia de un dador de hidrógeno adecuado, como, por ejemplo, hidrógeno gaseoso en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol.

Paso 6

Un compuesto de acuerdo con la fórmula VIII se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula VII con un aldehído o una cetona, adecuadamente funcionalizados, en presencia de un reactivo de borohidruro adecuado, como, por ejemplo cianoborohidruro de sodio en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol a altas temperaturas.

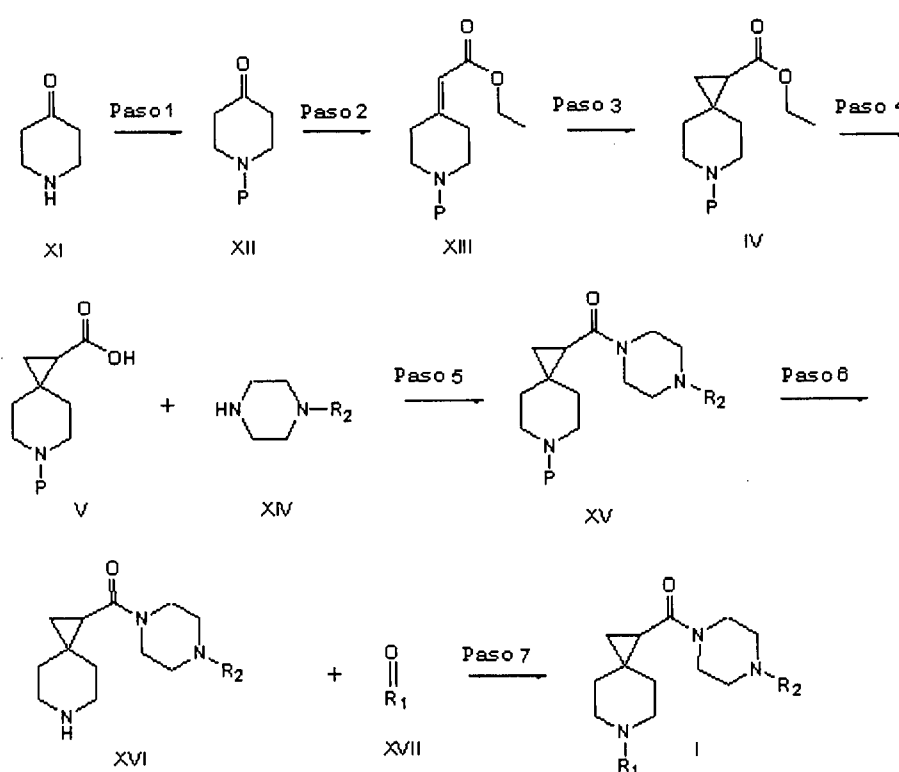
Paso 7

Un compuesto de acuerdo con la fórmula IX se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula VIII con un ácido adecuado, como, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un solvente adecuado, como, por ejemplo, cloruro de metileno.

Paso 8

Un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula IX con un aldehído o una cetona adecuadamente funcionalizados, como, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la fórmula X en presencia de un reactivo de borohidruro adecuado, como, por ejemplo cianoborohidruro de sodio en presencia de una cantidad catalítica de ácido acético en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol a altas temperaturas.

Esquema 2



Paso 1

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XII se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XI con un precursor de un grupo protector adecuado, como, por ejemplo, cloroformiato de bencilo en presencia de una base adecuada, como bicarbonato de sodio, en un solvente adecuado como dioxano y agua.

Paso 2

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XIII se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XII con un iluro fósforoso adecuado, como, por ejemplo, (etoxycarbonilmetileno)trifenilfosforano o uno preparado a partir de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo con una base adecuada, como, por ejemplo, nBuLi en un solvente adecuado como tolueno o THF dependiendo de los reactivos usados.

Paso 3

Un compuesto de acuerdo con la fórmula IV se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XIII con un iluro de azufre adecuado, como, por ejemplo, uno preparado a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio usando una base adecuada, como, por ejemplo, *tert*-butóxido de potasio o hidruro de sodio, en un solvente adecuado como por ejemplo, DMSO.

Paso 4

Un compuesto de acuerdo con la fórmula V se puede obtener hidrolizando un compuesto de acuerdo con la fórmula IV en el ácido carboxílico correspondiente con una base adecuada, como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de litio en un solvente adecuado, como, por ejemplo, THF, MeOH o agua; seguido de acidificación con un ácido adecuado como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N.

Paso 5

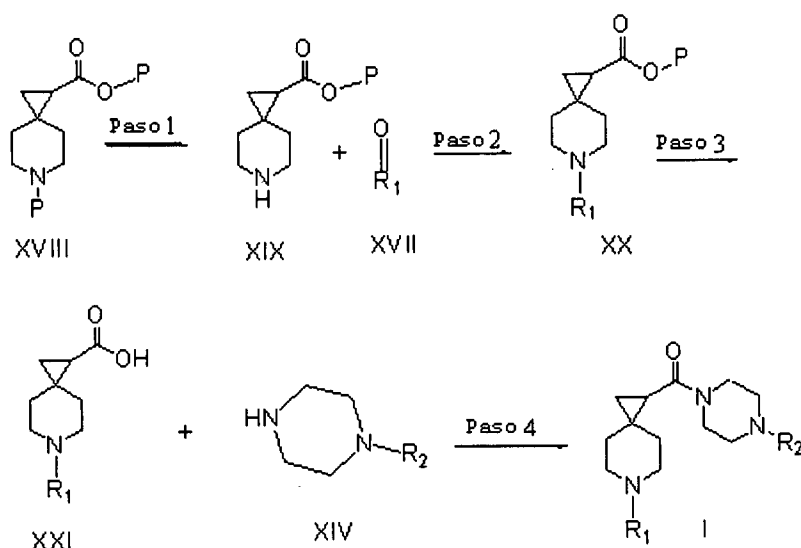
Un compuesto de acuerdo con la fórmula XV se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula V con un reactivo de acoplamiento adecuado, como, por ejemplo, HATU o HBTU con una base adecuada, como, por ejemplo, N-etildiisopropilamina seguido del tratamiento con una amina primaria o secundaria, adecuadamente funcionalizadas, de acuerdo con la fórmula XIV, como, por ejemplo, 1-ciclohexilpiperazina, en un solvente adecuado, como, por ejemplo, DMF.

Paso 6

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XVI se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XV con un catalizador metálico adecuado sobre un soporte, como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón en presencia de un dador de hidrógeno adecuado, como, por ejemplo, hidrógeno gaseoso en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol o metanol. Alternativamente, el paso 7 se puede combinar con el paso 6 en el cual el aldehído o la cetona, adecuadamente funcionalizados, de fórmula XVII del paso 7 se incorpora en las condiciones de reacción del paso 6 y se transforma con el agente reductor que es un catalizador metálico adecuado, como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón en presencia de un dador de hidrógeno adecuado, como, por ejemplo, hidrógeno gaseoso en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol o metanol.

Paso 7

Un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XVI con un aldehído o una cetona, adecuadamente funcionalizados, de acuerdo con la fórmula XVII en presencia de un reactivo reductor adecuado, como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado, como, por ejemplo, DCE.

Esquema 3**Paso 1**

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XIX se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XVIII con un catalizador metálico adecuado sobre un soporte, como, por ejemplo, paladio al 5% sobre carbón en presencia de un dador de hidrógeno adecuado, como, por ejemplo, hidrógeno gaseoso en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol.

Paso 2

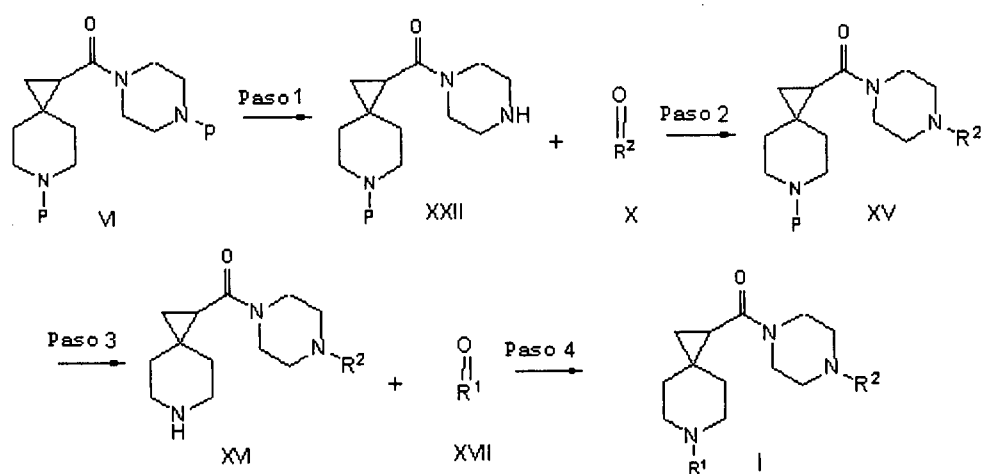
Un compuesto de acuerdo con la fórmula XX se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XIX con una cetona o un aldehído, adecuadamente funcionalizados, de acuerdo con la fórmula XVII en presencia de un reactivo de borohidruro adecuado, como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio con y sin la presencia de un ácido catalítico en un solvente adecuado, como, por ejemplo, dicloroetano.

Paso 3

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XXI se puede obtener hidrolizando un compuesto de acuerdo con la fórmula XX al ácido carboxílico correspondiente en condiciones estándar usando una diversidad de bases, como, por ejemplo, hidróxido de potasio, litio y sodio en cualquier solvente alcohólico o etéreo, como, por ejemplo, THF y MeOH, con y sin agua. Esto puede ser seguido de acidificación con un ácido adecuado, como, por ejemplo, ácido clorhídrico 1-6 N.

Paso 4

Un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XXI con un reactivo de acoplamiento adecuado, como, por ejemplo HBTU con una base adecuada, como, por ejemplo, N-etildiisopropilamina seguido del tratamiento con una amina primaria o secundaria, adecuadamente funcionalizadas, como, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la fórmula XIV en un solvente adecuado, como, por ejemplo, DMF.

Esquema 4**Paso 1**

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XXII se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula VI con un ácido adecuado, como, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un solvente adecuado, como, por ejemplo, cloruro de metileno.

Paso 2

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XV se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XXII con un aldehído o una cetona, adecuadamente funcionalizados, de acuerdo con la fórmula X en presencia de un reactivo reductor adecuado, como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado, como, por ejemplo, DCE.

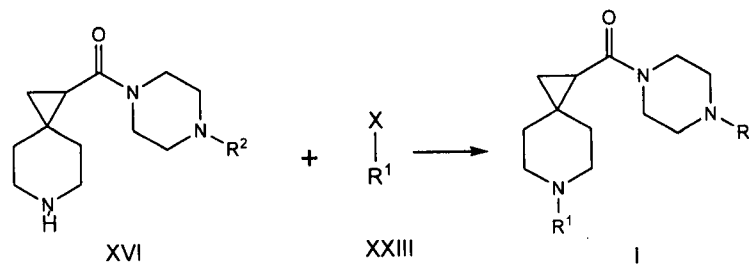
Paso 3

Un compuesto de acuerdo con la fórmula XVI se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XV con un catalizador metálico adecuado sobre un soporte, como, por ejemplo, paladio al 5% sobre carbón en presencia de un dador de hidrógeno adecuado, como, por ejemplo, hidrógeno gaseoso en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol o metanol. Alternativamente, el paso 4 se puede combinar con el paso 3 en el cual el aldehído o la cetona, adecuadamente funcionalizados, de fórmula XVII del paso 4 se puede incorporar en las condiciones de reacción del paso 3 y sufrir la misma transformación siendo el agente reductor un catalizador metálico adecuado, como, por ejemplo, paladio al 10% sobre carbón en presencia de un dador de hidrógeno adecuado, como, por ejemplo, hidrógeno gaseoso en un solvente adecuado, como, por ejemplo, etanol o metanol.

Paso 4

Un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XVI con un aldehído o una cetona, adecuadamente funcionalizados, de acuerdo con la fórmula XVII en presencia de un reactivo reductor adecuado, como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado, como, por ejemplo, DCE.

27

Esquema 5

donde X es un halógeno y R¹ es el descrito precedentemente.

Paso 1

Un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede obtener tratando un compuesto de acuerdo con la fórmula XVI con un haluro de arilo o alquilo, adecuadamente funcionalizados, de acuerdo con la fórmula XXIII en presencia de una base adecuada, como, por ejemplo, trietilamina, K₂CO₃, o litio bis(trimetilsilil)amida y en un solvente adecuado, como, por ejemplo, ACN, DMSO, tolueno o THF, con o, en algunos casos, sin un catalizador adecuado, como, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio, yoduro de litio o trans-diclorobis(tri-*o*-tolil fosfina)paladio(II).

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede usar para tratar una amplia gama de afecciones o trastornos en los cuales interactuar con el receptor H3 de histamina es beneficioso. Al menos un compuesto de fórmula I puede, por ejemplo, ser útil para tratar enfermedades del sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, el sistema digestivo o el sistema endocrino.

En una realización, al menos un compuesto de fórmula I modula a al menos un receptor H3 de histamina.

Los términos “modulan”, “modula”, “modular”, o “modulación”, como se usan aquí, se refieren, por ejemplo, a la activación (p. ej., actividad agonista) o la inhibición (p. ej., actividad antagonista) de al menos un receptor H3 de histamina.

Otra realización estipula un método para tratar un trastorno en el cual modular la función de al menos un receptor H3 de histamina es beneficioso, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Aún en otra realización, al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede usar como un medicamento.

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser útil para tratar al menos un trastorno autoinmunitario. Los ejemplos de trastornos autoinmunitarios incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, artritis, injertos de piel, trasplantes de órganos y necesidades quirúrgicas semejantes, colagenopatías, diversas alergias, tumores y virus.

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser útil para tratar al menos un trastorno psiquiátrico. Los ejemplos de trastornos psiquiátricos incluyen, pero no

exclusivamente, por ejemplo, trastorno(s) psicótico(s) y trastorno(s) esquizofrénico(s), como, por ejemplo, trastorno(s) esquizoafectivo(s), trastorno(s) delirante(s), trastorno(s) psicótico(s) breve(s), trastorno(s) psicótico(s) compartido(s) y trastorno(s) psicótico(s) debidos a una enfermedad general; demencia y otros trastorno(s) cognitivo(s); trastorno(s) de ansiedad, como, por ejemplo, trastorno(s) de pánico sin agorafobia, trastorno(s) de pánico con agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno(s) de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno(s) obsesivo compulsivo(s), trastorno(s) por estrés, trastorno(s) por estrés postraumático, trastorno(s) por estrés agudo, trastorno(s) de ansiedad generalizada y trastorno(s) de ansiedad generalizada debido(s) a una enfermedad general; trastorno(s) del estado de ánimo, como, por ejemplo, a) trastorno(s) depresivo(s) (incluidos, pero no exclusivamente, por ejemplo, trastorno(s) depresivo(s) mayor(es) y trastorno(s) distímico(s)), b) depresión bipolar y/o manía bipolar, como, por ejemplo, bipolar I (que incluye, pero no exclusivamente, aquellos con episodios maníacos, depresivos o mixtos), y bipolar II, c) trastorno(s) ciclotímico(s), y d) trastorno(s) del estado de ánimo debido(s) a una enfermedad general; trastorno(s) del sueño, como, por ejemplo, narcolepsia; trastorno(s) diagnosticado(s) habitualmente primero en la lactancia, infancia o adolescencia, incluidos, pero no exclusivamente, por ejemplo, retraso mental, síndrome de Down, trastorno(s) del aprendizaje, trastorno(s) de las habilidades motoras, trastorno(s) de comunicación, trastorno(s) generalizado(s) del desarrollo, trastorno(s) por déficit de la atención y alteración de la conducta, trastorno(s) de la alimentación en la lactancia o la infancia temprana, trastorno(s) por tic(s), y trastorno(s) de eliminación; trastorno(s) relacionado(s) con sustancias adictivas incluidos, pero no exclusivamente, dependencia de sustancias adictivas, drogadicción, intoxicación por sustancias adictivas, síndrome de abstinencia, trastorno(s) relacionado(s) con el alcohol, trastorno(s) relacionado(s) con las anfetaminas (o análogos de las anfetaminas), trastorno(s) relacionado(s) con la cafeína, trastorno(s) relacionado(s) con la marihuana, trastorno(s) relacionado(s) con la cocaína, trastorno(s) relacionado(s) con alucinógenos, trastorno(s) relacionado(s) con inhalantes, trastorno(s) relacionado(s) con la nicotina, trastorno(s) relacionado(s) con los opioides, trastorno(s) relacionado(s) con la fenciclidina (o los análogos de la fenciclidina, y trastorno(s) relacionado(s) con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos; trastorno(s) por déficit de la atención y alteración de la conducta; trastorno(s) de la personalidad incluidos, pero no exclusivamente, por ejemplo, trastorno(s) obsesivo-compulsivo(s) de la personalidad; trastorno(s) del control de impulsos; trastorno(s) por tics incluidos, pero no exclusivamente, por ejemplo, trastorno de Tourette, trastorno por tic motor o vocal crónico; y trastorno de tic pasajero.

Al menos uno de los trastornos psiquiátricos anteriores se define, por ejemplo, en American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a edición, Text Revision, Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser útil i) para tratar la obesidad o el sobrepeso (p. ej. fomento del adelgazamiento y mantenimiento de la pérdida de peso), trastornos alimentarios (p. ej. trastorno por atracón, anorexia, bulimia e ingesta compulsiva), y/o ansias (por drogas, tabaco, alcohol, todos los macronutrientes apetitosos o comestibles no esenciales); ii) para evitar el aumento de peso (p. ej. inducido por medicación o luego del cese del tabaquismo); y/o iii) para modular el apetito y/o la saciedad.

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser adecuado para tratar la obesidad mediante disminución del apetito y del peso corporal y/o mantenimiento del adelgazamiento y prevención de la recuperación del peso.

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede usar para prevenir o revertir el aumento de peso inducido por medicación, p. ej. aumento de peso causado por tratamiento(s) con antipsicóticos (neurolépticos); y/o aumento de peso asociado con el cese del tabaquismo.

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser útil para tratar al menos un trastorno neurodegenerativo. Los ejemplos de trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (EA); demencia, que incluye, pero no exclusivamente, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (EA), síndrome de Down, demencia vascular, enfermedad de Parkinson (EP), parkinsonismo postencefálico, demencia con cuerpos de Lewy, demencia por VIH, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedades de la neurona motora (ENM), demencia frontotemporal del tipo Parkinson (DFTP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), enfermedad de Pick, enfermedad de Niemann-Pick, degeneración corticobasal, lesión cerebral traumática (LCT), demencia pugilística, enfermedad de Creutzfeld-Jacob y enfermedades priónicas; déficit cognitivo en la esquizofrenia (DCE); deficiencia cognitiva leve (DCL); deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE); deterioro cognitivo relacionado con la edad (DCRE); deterioro cognitivo sin demencia (DCSD); esclerosis múltiple; enfermedad de Parkinson (EP); parkinsonismo postencefálico; enfermedad de Huntington; esclerosis lateral amiotrófica (ELA); enfermedades de la neurona motora (ENM); atrofia multisistémica (AMS); degeneración corticobasal; paresia supranuclear progresiva, síndrome de Guillain-Barré (SGB); y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser útil para tratar al menos un trastorno neuroinflamatorio incluidos, pero no exclusivamente, por ejemplo, esclerosis múltiple (EM), incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, esclerosis múltiple remitente-recurrente (EMRR), esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS) y esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP); enfermedad de Parkinson; atrofia multisistémica

(AMS); degeneración corticobasal; paresia supranuclear progresiva; síndrome de Guillain-Barré (SGB); y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC).

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser útil para tratar al menos un trastorno por déficit de la atención y alteración de la conducta. Los ejemplos de trastornos por déficit de la atención y alteración de la conducta incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, trastorno por déficit de la atención (TDA), trastorno de hiperactividad por déficit de la atención (THDA) y trastornos afectivos.

Al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser útil para tratar el dolor; trastornos del dolor agudo y crónico que incluyen pero no exclusivamente, por ejemplo, dolor generalizado, dolor localizado, dolor noniceptivo, dolor inflamatorio, dolor central, dolor neuropático central y periférico, dolor neurogénico central y periférico, neuralgia central y periférica, lumbalgia, dolor posoperatorio, dolor visceral y dolor pélvico; alodinia; anestesia dolorosa; causalgia; disestesia; fibromialgia; hiperalgesia; hiperestesia; hiperpatía; dolor isquémico; dolor ciático; dolor asociado a cistitis incluida, pero no exclusivamente, cistitis intersticial; dolor asociado a esclerosis múltiple; dolor asociado a artritis; dolor asociado a osteoartritis; dolor asociado a artritis reumatoide; y dolor asociado a cáncer.

En otra realización, al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno autoinmunitario, psiquiátrico, neurodegenerativo, neuroinflamatorio, o por déficit de la atención y alteración de la conducta descritos precedentemente.

Aún en otra realización, al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I se puede usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad y enfermedad de Alzheimer.

Aún otra realización estipula un método para tratar al menos un trastorno autoinmunitario, psiquiátrico, neurodegenerativo, neuroinflamatorio, o por déficit de la atención y alteración de la conducta en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Incluso aún otra realización estipula un método para tratar al menos un trastorno seleccionado entre, deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Otra realización más estipula un método para tratar la deficiencia cognitiva en la esquizofrenia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que

necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Aún otra realización más estipula un método para tratar la obesidad en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Incluso otra realización más estipula un método para tratar la narcolepsia en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Aún otra realización más estipula un método para tratar la enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

Otra realización más estipula un método para tratar el dolor en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I.

En una realización, el animal de sangre caliente es un mamífero incluidos, pero no exclusivamente, por ejemplo, los humanos y los animales domésticos, como, por ejemplo, perros, gatos y caballos.

En otra realización, el animal de sangre caliente es un ser humano.

Aún otra realización estipula el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en terapia.

Incluso aún otra realización estipula el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para usar en terapia.

Como se usa aquí, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que específicamente se indique lo contrario.

Aún en otra realización un compuesto de acuerdo con la fórmula I, o una composición o formulación farmacéutica que contiene al menos un compuesto de fórmula I se puede administrar conjuntamente, simultáneamente, consecutivamente, o por separado con al menos otro compuesto farmacéuticamente activo seleccionado entre los siguientes:

(i) antidepresivos, como, por ejemplo, agomelatina, amitriptilina, amoxapina, bupropion, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, ramelteon, reboxetina, robalzotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s).

(ii) antipsicóticos atípicos incluidos por ejemplo quetiapina y su(s) isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(iii) antipsicóticos, como, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, bencisoxidil, bifeprunox, carbamazepina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetina, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tioridazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico, zopiclona, zotepina, ziprasidona y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(iv) ansiolíticos, como, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbituratos como adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepóxido, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam, zolazepam y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(v) anticonvulsivantes, como, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrogina, gabapentina y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(vi) para terapias de Alzheimer, como, por ejemplo, donepezil, memantina, tacrina y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(vii) para terapias de Parkinson, como, por ejemplo, deprenil, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB como selegina y rasagilina, inhibidores de comP como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de los receptores NMDA, agonistas de los receptores de nicotina, agonistas de los receptores de dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(viii) para terapias de la migraña, como, por ejemplo, almotriptan, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptan, frovatriptan, lisurida, naratriptan, pergolida, pramipexol, rizatriptan, ropinirol, sumatriptan, zolmitriptan, zomitriptan, y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(ix) para terapias de accidente cerebrovascular, como, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotan, traxoprodil y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(x) para terapias de incontinencia urinaria, como, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotan, solifenacina, tolterodina y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(xi) para terapias del dolor neuropático, como, por ejemplo, gabapentina, lidoderm, pregablina y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(xii) para terapias del dolor noniceptivo, como, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno, paracetamol y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(xiii) para terapias del insomnio, como, por ejemplo, agomelatina, alobarbitol, alonimid, amobarbital, benzocetamina, butabarbitol, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, etomidato, glutetimida, halazepam, hidroxizina, meclocualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midaflur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ramelteon, roletamida, triclofos, secobarbital, zaleplon, zolpidem, y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(xiv) estabilizadores del estado de ánimo incluidos, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrogina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico, verapamil, y sus equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s) y metabolito(s);

(xv) para terapias de la obesidad, como, por ejemplo, fármacos antiobesidad que afectan al gasto energético, glucólisis, gluconeogénesis, glucogenólisis, lipólisis, lipogénesis, absorción de la grasa, almacenamiento de la grasa, excreción de la grasa, mecanismos del hambre y/o saciedad y/o ansias, apetito/motivación, ingesta de alimentos y motilidad GI; dietas de muy bajas calorías (DMBC); y dietas de bajas calorías (DBC); y

(xvi) agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de trastornos asociados a la obesidad, como, por ejemplo, fármacos biguanida, insulina (análogos sintéticos de la insulina) y antihiperglucemiantes orales (que se dividen en reguladores de la glucosa posprandial e inhibidores de la alfa-glucosidasa), moduladores de PPAR, como, por ejemplo, agonistas de PPAR alfa y/o gama; sulfonilureas; hipocolesterolemiantes, como, por ejemplo, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa); un inhibidor del sistema de transporte de ácidos biliares ileales (inhibidor ITAB); una resina de unión a ácidos biliares; un fijador de ácidos biliares, como, por ejemplo, colestipol, colestiramina o colestagel; un inhibidor de la CEPT (proteína de transferencia de ésteres del colesterol); un antagonista de la absorción de colesterol; un inhibidor de MTP (proteína de transferencia microsómica); un derivado del ácido nicotínicos, incluidos los productos de combinación y liberación lenta; un compuesto de fitosterol; probucol; un anticoagulante; un ácido graso omega-3; una terapia antiobesidad, como, por ejemplo, sibutramina, fentermina, orlistat, bupropion, efedrina y tiroxina; un antihipertensivo, como, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina II, un bloqueador adrenérgico, un bloqueador alfa-adrenérgico, un bloqueador beta-adrenérgico, un bloqueador mixto alfa/beta-adrenérgico, un estimulante adrenérgico, un

bloqueador del canal del calcio, un bloqueador de AT-1, un salurético, un diurético y un vasodilatador; un modulador de la hormona concentradora de melanina (MCH); un modulador del receptor NPY; un modulador del receptor de orexina; un modulador de la proteína quinasa dependiente de fosfoinosítido (PKC); moduladores de los receptores nucleares, como, por ejemplo, LXR, FXR, RXR, GR, $ERR\alpha$, β , $PPAR\alpha$, β , γ y ROR α ; un modulador de la transmisión de monoaminas, como, por ejemplo, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (IRNA), un inhibidor de la recaptación de noradrenalina-serotonina (SNRI), un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAO), un antidepresivo tricíclico (ATC), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico (ANSE); un modulador del receso por de serotonina; un modulador de leptina/receptor de leptina; un modulador de grelina/receptor de grelina; un inhibidor de DPP-IV; y equivalentes e isómero(s) farmacéuticamente activo(s), metabolito(s), y sales, solvatos y profármacos farmacéuticamente activos de éstos.

Los otros compuestos farmacéuticamente activos mencionados antes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de fórmula (I), se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o según determine de otro modo un técnico con experiencia en el área.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula I se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección que se va a tratar, el cual puede depender de la cantidad de fórmula I que se va a administrar.

El compuesto o compuestos de acuerdo con la fórmula I se pueden administrar en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier vía, incluidas, pero no exclusivamente, por ejemplo, las vías oral, intramuscular, subcutánea, tópica, intranasal, intraperitoneal, intratorácica, intravenosa, epidural, intratecal, intracerebroventricular e inyección en las articulaciones.

En una realización, la vía de administración es oral, intravenosa o intramuscular.

Una "cantidad eficaz" de fórmula I puede ser determinada por un técnico con experiencia en el área, e incluye dosis de ejemplo para un mamífero entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 300 mg/kg/día, preferentemente menores de aproximadamente 200 mg/kg/día, en una dosis única o en forma de dosis individuales fraccionadas. Las dosis de ejemplo para un ser humano adulto son entre aproximadamente 1 y 100 (por ejemplo, 15) mg/kg de peso corporal de principio activo por día, que se pueden administrar en una única dosis o en forma de dosis individuales fraccionadas, por ejemplo entre 1 y 4 veces por día.

Sin embargo, el nivel específico de dosificación y la frecuencia de dosificación para un sujeto en particular, pueden variar y dependen generalmente de diversos factores, que incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, la biodisponibilidad del compuesto o compuestos específicos de fórmula I en la forma administrada; la estabilidad metabólica y la

duración de la acción del compuesto o compuestos específicos de fórmula I; la especie, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo y la dieta del sujeto; la vía y la hora de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; y la gravedad de la afección particular.

Una realización estipula una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I y al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Otra realización estipula un método para tratar al menos un trastorno seleccionado entre, deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad y enfermedad de Alzheimer en un animal de sangre caliente, que comprende administrar a dicho animal que necesita dicho tratamiento una composición farmacéutica que contenga una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y al menos un excipiente y/o diluyente farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas sólidas aceptables incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios.

En una composición farmacéutica sólida, los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, al menos un sólido, al menos un líquido y sus mezclas. El excipiente sólido también puede ser un diluyente, saborizante, solubilizante, lubricante, agente de suspensión, aglutinante, material encapsulante y/o un desintegrante comprimido. Los excipientes adecuados, incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, carbonato de magnesio; estearato de magnesio; talco; lactosa; azúcar; pectina; dextrina; almidón; goma de tragacanto; metilcelulosa; carboximetilcelulosa sódica; una cera de bajo punto de fusión; manteca de cacao; y sus mezclas.

Un polvo se puede preparar mediante, por ejemplo, mezcla de un sólido finamente dividido con al menos un compuesto de fórmula I finamente dividido.

Un comprimido se puede preparar mediante, por ejemplo, mezcla de al menos un compuesto de fórmula I en proporciones adecuadas con un excipiente farmacéuticamente aceptable que tenga las propiedades de aglutinación necesarias y mediante compactación en la forma y el tamaño deseados.

Un supositorio se puede preparar mediante, por ejemplo, mezcla de al menos un compuesto de fórmula I con al menos un excipiente no irritante adecuado, que sea líquido a temperatura rectal pero sólido a una temperatura por debajo de la temperatura rectal, donde primero se funde el excipiente no irritante y el compuesto de fórmula I se dispersa en él. La mezcla homogénea fundida se vierte luego en moldes de tamaño conveniente y se deja enfriar y solidificar. Los ejemplos de excipientes no irritantes incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, manteca de cacao; gelatina glicerizada; aceites vegetales hidrogenados; mezclas de

polietilenglicoles de diversos pesos moleculares; y ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas líquidas aceptables incluyen, pero no exclusivamente, por ejemplo, soluciones, suspensiones y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones estériles de agua o agua propilenglicol de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I son composiciones farmacéuticas líquidas adecuadas para la administración parenteral. Las composiciones líquidas también se pueden formular en solución, en solución acuosa de polietilenglicol.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar disolviendo al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I en agua y agregando colorantes, saborizantes, estabilizantes y/o espesantes adecuados, según se desee.

Las suspensiones acuosas para administración oral se pueden preparar dispersando al menos un compuesto de fórmula I finamente dividido en agua junto con un material viscoso, como, por ejemplo, goma natural sintética, resina, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica.

En una realización, la composición farmacéutica contiene entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 99% p/p (por ciento en peso) de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I. Basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

En otra realización la composición farmacéutica contiene entre aproximadamente 0,10% y aproximadamente 50% p/p (por ciento en peso) de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I. Basándose todos los porcentajes en peso en la composición total.

Otra realización estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I y un excipiente/diluyente farmacéuticamente aceptable, para terapia.

Aún otra realización estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I y un excipiente/diluyente farmacéuticamente aceptable, para terapia.

Además, se estipula una composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para usar en cualquiera de las afecciones mencionadas antes.

En otro aspecto, la presente invención estipula un método para preparar un compuesto de fórmula I.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Al menos un compuesto de fórmula I incluidos los compuestos descritos en los ejemplos del presente documento, cuando se prueba en al menos un ensayo *in vitro* que se describe a continuación es activo frente a los receptores H3. Particularmente, al menos un compuesto de la invención es un ligando efectivo del receptor H3. En el ensayo *in vitro*, se puede probar la actividad de un compuesto frente a los receptores H3 y se puede obtener la CI_{50} para determinar la actividad de un compuesto en particular frente al receptor H3.

Ensayo de centelleo por proximidad (SPA) del receptor H₃ de histamina con el radioligando agonista [³H]-N- α -metilhistamina

Se usó el ensayo de unión al receptor H₃ para evaluar la capacidad de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I para inhibir la unión de [³H]-N- α -metilhistamina a membranas de CHO-K1 que expresan receptores H₃ de histamina humanos (H₃ entero, la isoforma 445 más corriente en el cerebro). Se incubaron en el formato de SPA de 200 μ l y 96 pocillos, membranas que expresan H₃ humano (12,5 μ g proteína/pocillo) y [³H]-N- α -metilhistamina 1,4 nM con al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I durante 1,5 h para determinar el efecto porcentual con respecto a la unión total (DMSO al 1%) y no específica (imetit 10 μ M). La reproducibilidad del ensayo es tal que las curvas de CI₅₀ pueden generarse una sola vez. La prueba single poke (SP) se llevó a cabo por triplicado.

Las membranas, preparadas a partir de células CHO-K1 que expresan establemente el receptor H₃ de histamina humano, se obtuvieron de ACS.

Los compuestos de fórmula I que se probaron se proporcionaron como muestras solubilizadas en DMSO puro. Se llevaron a cabo diluciones seriadas en DMSO.

Las placas fueron placas de 96 pocillos Unifilter GF/B (Perkin Elmer, 6005177). Las placas se leyeron en un equipo Perkin Elmer TopCount. Para el análisis se usaron datos CPM a menos que fueran necesarios datos DPM generados por una curva extinción.

A. Trabajo preparatorio

1. Se agregó 1 mg/ml de BSA al tampón del ensayo (AB) el día del ensayo.
2. Se calcularon las cantidades necesarias para el conjunto de perlas/membranas en AB, "P"– 17.1 ml/placa de ensayo necesarios + 10 ml de exceso PlateMate. Se dividió el volumen de tampón entre las perlas y las membranas para permitir la homogeneización con politrón de las membranas antes de la adición de las perlas.
 - a. Perlas PVT-WGA SPA: se resuspendieron perlas (P x 9.83 mg/ml) para obtener una concentración final de 1750 μ g/pocillo. Se espero un mínimo de 15 minutos antes de agregar las membranas (Consulte b. a continuación.).
 - b. Membranas (membranas hH₃ de células CHO que contenían receptores H₃ recombinantes humanos, 11.7 mg/ml): las membranas se retiraron de -80 °C y se descongelaron en un baño de agua a TA. Se resuspendieron (0.0702 mg/ml x P) mg de membranas en el volumen restante que no se utilizó con perlas por encima de 12.5 μ g/pocillo final y se homogeneizaron brevemente a una velocidad del politrón de 5.0. La mezcla de membranas homogeneizadas se combinó con las perlas y se esperó un mínimo de 30 minutos antes de distribuirla en placas.
3. Compuestos de fórmula I: para el ensayo Single Poke, se colocaron 2 μ l 1 mM de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en placas Optiplates (placas por triplicado) para obtener una concentración final de 10 μ M. (Se agregaron 2,2 μ l de CMA de 0.909 mM.) Para

determinar la CI_{50} , se colocaron 6 μ l de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en DMSO en la columna 1 de una placa de polipropileno de 96 pocillos de 500 μ l con fondo en U para obtener una concentración final máxima de 10 μ M. Se usó imetit (consulte más adelante) como control.

4. Imetit (para NSB y control): se preparó una solución 100 μ M en DMSO para obtener una concentración final de ensayo de 1 μ M (NSB) o 100 nM (CI_{50}).
5. [3 H]-N- α -metilhistamina ([3 H]-NAMH): se preparó una solución en AB a una concentración de 14 nM, 10 x concentración final de 1,4 nM. Se calcularon muestras de 5 μ l por cuadruplicado en el contador β . Si la concentración es 12-14,5 nM, no es necesario un ajuste. (Para las CI_{50} , use la concentración final para calcular tab de una plantilla ABase.)

B. Ensayo

1. Para las CI_{50} : se diluyó un compuesto de acuerdo con la fórmula I 1:10 en DMSO (se agregaron mediante PlateMate 6 μ l + 54 μ l DMSO), y después se prepararon diluciones seriadas 1:3 (30 μ l + 60 μ l) en DMSO para una dilución máxima final de 1:1000 a partir de la concentración madre.
2. Se mezclaron 2 μ l de la dilución del compuesto de fórmula I y después se transfirieron a las placas de ensayo. Se eliminó el DMSO y se agregaron 2 μ l de Imetit 100 μ M a los pocillos.
3. Se colocaron 178 μ l de mezcla perlas/membranas en la placa de ensayo.
4. Se agregaron 20 μ l de [3 H]-NAMH con Rapid Plate. La placa de ensayo se selló y se incubó durante 1,5 h en un agitador a temperatura ambiente a una velocidad de ~6,5.
5. Posteriormente la placa de ensayo se centrifugó a 1000 rpm durante 10 minutos.
6. El recuento se realizó en un contador TopCount usando uno de los programas de extinción 3H SPA H3 Quench.

Se analizaron datos DPM cuando tSIS fue menor que el asociado con 70% de la escala total en la curva de extinción (tSIS < 25%). En caso contrario, se usaron datos CPM. Una ventana típica fue 800-1200 CPM total, 45-70 CPM NSB (Z' 0,70-0,90).

Los datos se analizaron calculando el efecto porcentual {promedio de [1 - (determinación única menos placa NSB)/(placa total menos placa NSB)] x 100%}, CI_{50} , y K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y una plantilla de ActivityBase (Abase) o de XLfit.

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + ([\text{ligando}]/K_d)} \text{ donde } K_d \text{ es el valor para el ligando de } [^3\text{H}] \text{ (0,67 nM)}$$

En este ensayo, el ligando se ajustó a 1,4 nM, que es ~2 x el K_d promedio (0,67 nM).

CI_{50} y nH se determinaron ajustando los datos al modelo 205 en XLfit:

$$y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D))).$$

Ensayo de unión de 5'-O-(3-[35 S]tio)trifosfato de guanosina [GTP γ S]

El ensayo de unión de GTP γ S se puede usar para investigar propiedades antagonistas de los compuestos en las células CHO (ovario de hámster chino) transfectadas con receptores H3 de histamina humanos (hH3R). Las membranas de las células CHO que expresan hH3R (10 μ g/pocillo) se diluyen en tampón del ensayo de GTP γ S (Hepes 20 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 100 mM, pH 7,4) y se preincuban con saponina (3 μ g/ml), GDP (10 μ M) y perlas de SPA PVT-WGA (125 μ g/pocillo) (Amersham) durante 30 minutos. Para determinar la actividad antagonista, se agrega (R)- α -metilhistamina (30 nM) en placas de SPA de 96 pocillos con [³⁵S]GTP γ S (0,2 nM) y diversas concentraciones de antagonistas de H3R. El ensayo de unión de GTP γ S comienza con la adición de la mezcla membranas/saponina/GDP y se incuba durante 90 minutos a temperatura ambiente. La cantidad de [³⁵S]GTP γ S unida se determina usando el contador MicroBeta Trilux (PerkinElmer). El porcentaje de [³⁵S]GTP γ S unido en cada muestra se calcula como un porcentaje de la muestra de control unida incubada en ausencia de antagonista de H3. Se obtienen determinaciones por duplicado para cada concentración y los datos se analizan usando ExcelFit4 para obtener la CI₅₀.

Valores de CI₅₀

Al menos un compuesto de fórmula I de acuerdo con la presente invención tiene un valor de CI₅₀ menor de aproximadamente 100 μ M. En otra realización, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes, mediante un valor de CI₅₀ entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 μ M. Incluso en otra realización, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes, mediante un valor de CI₅₀ entre aproximadamente 2 nM y aproximadamente 100 nM. Aún en otra realización, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes mediante un valor de CI₅₀ entre aproximadamente 2 nM y 50 nM. En otra realización más, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes, mediante un valor de CI₅₀ entre aproximadamente 1 nM y 1400 nM. En una realización, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes, mediante un valor de CI₅₀ menor de aproximadamente 1400 nM. En otra realización, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes, mediante un valor de CI₅₀ menor de aproximadamente 100 nM. Aún en otra realización, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes mediante un valor de CI₅₀ menor de aproximadamente 50 nM. Aún en otra realización, al menos un compuesto de fórmula I mostró actividad en al menos uno de los ensayos a los que se hace referencia antes, mediante un valor de CI₅₀ menor de aproximadamente 10 nM.

En la tabla 1 siguiente se establecen para los compuestos de los ejemplos 1-50 los valores de CI_{50} que se generaron de acuerdo con el ensayo SPA de H_3 según se describe esencialmente antes y/o el ensayo de unión de GTP γ S según se describe esencialmente antes.

Tabla 1

Ej. N°	Unión a hH3 CI_{50} (nM)	Unión de GTP γ S CI_{50} (nM)
1	33.6	13
2	390	No se probó
3	1000	No se probó
4	800	No se probó
5	640	No se probó
6	1300	No se probó
7	1400	1200
8	4.1	3.66
9	33.5	19
10	9.02	3.25
11	196	74
12	4.43	8.8
13	573	No se probó
14	26.1	139
15	322	No se probó
16	65.2	16.5
17	27.4	16.4
18	407	125
19	56.5	10.1
20	97.2	22.5
21	141	19.3
22	209	67
23	306	No se probó
24	336	No se probó
25	419	No se probó
26	1.35	6.55
27	7.68	44
28	2.66	13.2
29	50.9	87.5
30	10.1	14.3

41

31	11.3	13.5
32	15	17
33	35.1	5.5
34	24.4	13.5
35	165	85.3
36	182	No se probó
37	207	No se probó
38	336	No se probó
39	361	No se probó
40	470	No se probó
41	542	No se probó
42	594	No se probó
43	615	No se probó
44	736	No se probó
45	791	No se probó
46	10,000	No se probó
47	5,170	No se probó
48	No se probó	308.44
49	No se probó	248.52
50	No se probó	115.31

EJEMPLOS

La invención se define aún más en los ejemplos siguientes. Se debe comprender que los ejemplos se proporcionan sólo a título ilustrativo. A partir del análisis previo y los ejemplos, un experto puede determinar las características esenciales de la invención, y sin apartarse del espíritu y el alcance de ésta, puede realizar varios cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. En consecuencia, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos que se establecen a continuación, sino más bien definida por las reivindicaciones adjuntas.

Todas las temperaturas se expresan en grados Celsius (°C). A menos que se indique algo diferente, las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente o a la temperatura de las condiciones ambientales (18-25 °C).

A menos que se indique algo diferente, los reactivos comerciales utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos se utilizaron como se recibieron sin purificación adicional.

A menos que se indique algo diferente, los solventes utilizados en la preparación de los compuestos de los ejemplos fueron solventes anhidros de calidad comercial y se utilizaron sin secado ni purificación posteriores.

Los nombres de los compuestos ejemplificados aquí se generaron utilizando el componente StructToName versión 9.0.7 de CambridgeSoft's ChemOffice suite o AutoNom 2000 de ISIS/Draw. AutoNom (nomenclatura automática) es un programa de generación de nombres químicos que asigna nombres químicos sistemáticos según IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) a estructuras dibujadas al presionar un botón.

Se emplean las abreviaturas siguientes: ACN: acetonitrilo; ac.: acuoso(a); atm: presión atmosférica; BOC: 1,1-dimetiletoxicarbonil; n-BuLi: n-butilitio; DCE: dicloroetano; DCM o CH₂Cl₂: diclorometano; DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina; DMF: *N,N*-dimetilformamida; DMSO: dimetilsulfóxido; EtOH: etanol; Et₂O: éter dietílico; EtOAc: acetato de etilo; Eq.: equivalentes; h: hora(s); HCl: ácido clorhídrico; H₂O: agua; H₂O₂: peróxido de hidrógeno; HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento; EDC·HCl: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida; HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato; HBTU: hexafluorofosfato de O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio; HOBT: 1-hidroxibenzotriazol; HRMS: espectrometría de masas de alta resolución; K₂CO₃: carbonato de potasio; KMnO₄: permanganato de potasio; LiI: yoduro de litio; LiOH: hidróxido de litio; MeOH: metanol; min: minutos; MgSO₄: sulfato de magnesio; min: minutos; MS: espectro de masas; NaCl: cloruro de sodio; Na₂CO₃: carbonato de sodio; NaHCO₃: bicarbonato de sodio; Na₂SO₄: sulfato de sodio; NaH: hidruro de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; NH₃: amoníaco; NH₄Cl: cloruro de amonio; NH₄HCO₃: bicarbonato de amonio; NMR: resonancia magnética nuclear; Pd/C: paladio sobre carbón; psi: libras por pulgada cuadrada; TA: temperatura ambiente; sat.: saturado(a); SiO₂: gel de sílice; SOCl₂: cloruro de tienilo; TBAI: yoduro de tetrabutylamonio; TEA: trietilamina; TFA: ácido trifluoroacético; y THF: tetrahidrofurano.

Cromatografía significa cromatografía en columna por desorción súbita en gel de sílice, a menos que se indique algo diferente. Las composiciones de las mezclas de solventes se expresan como porcentajes en volumen o relaciones en volumen.

Condiciones de la cromatografía ISCO en fase normal:

Se empleó cromatografía por desorción súbita como un método para purificar los compuestos y productos intermedios seleccionados. Dicha purificación se llevó a cabo mediante un instrumento ISCO CombiFlash Sq 16x o ISCO Companion utilizando columnas preempacadas descartables *RediSep* de fase estacionaria de SiO₂ (de tamaños 4, 12, 40, 120 y 330 gram) con gradiente de elución a 5-100 mL/min de la mezcla seleccionada de dos

solventes, detección UV (en el rango 190-760 nm) o recolección temporizada y 0,1 mm de longitud de recorrido de la celda de flujo.

Condiciones de la cromatografía de fase reversa a pH alto:

Los compuestos se purificaron por HPLC MS preparativa (fase reversa) usando el método largo de gradiente de pH alto 20 a 40% (ACN en agua y tampón de carbonato de amonio, 25 min) en una columna de fase reversa XBridge Prep C18 OBD, 30 x 150 mm, 5 mm, Waters.

Condiciones de LC-MS HPLC:

Método A. Se determinó el LC-MS HPLC para los compuestos de los ejemplos 1-14, 16-37, 43, 44, 46 y 47 de acuerdo con el método A. Columna Agilent Zorbax SB-C 5 μ m, 2,1 mm DI X 50 mm, 1,4 mL/min de velocidad de flujo, y un gradiente desde 95% de A hasta 90% de B en 3 min, espera de 1 min, rampa descendente a 95% A en 1 min y espera de 1 min. A = 2% de ACN en agua con 0,1% de ácido fórmico y B = 2% de agua en ACN con 0,1% de ácido fórmico. Se realizó UV-DAD a 210-400 nm. La detección MS se realizó con espectrómetros Micromass Platform ZMD o LCZ usando el método de ionización indicado. Tiempo de retención (t_R) = min. Se registraron los espectros de masas de alta resolución en un espectrómetro LC/MS de tiempo de vuelo Agilent Technologies 6210.

Método B. Se determinó el LC-MS HPLC para los compuestos de los ejemplos 15, 38-42 y 45 de acuerdo con el método B. Condiciones de LC/MS, (corrida larga): Se obtuvieron los datos de LC/MS en una plataforma de LC Agilent Technologies 1100 LC con detección UV por arreglo de diodos, 214 nm e información de la intensidad de pico base (BPI). Condiciones de LC: columna Gemini C18, 100 x 4,6 mm; 1,2 mL/min; gradiente: 95% de A a 10% de B en 2 min, aumento hasta 93% de B en 16 min, descenso otra vez a 95% de A en 1 min y espera durante 1 min. Donde A = bicarbonato de amonio 0,125 M en agua y B = 100% de acetonitrilo. La temperatura de la columna se mantuvo a 30 °C. La detección MS se realizó con un espectrómetro Micromass LCT usando el método de ionización/método de detección indicados. Tiempo de retención (t_R) = min.

Método C. Se determinó el LC-MS HPLC para los compuestos de los ejemplos 48-50 de acuerdo con el método C. Columna Agilent 1100 Zorbax SB C-18 1,8 μ m, 4,6 mm DI X 30 mm, 3,5 mL/min de velocidad de flujo y un gradiente desde 5% hasta 95% de B en 4,5 min. A = 0,05 % de TFA en agua y B = 0,05 de TFA en ACN. Se realizó UV-DAD a 210-400 nm. La detección MS se realizó con un espectrómetro Agilent 1100 Series LC/MSD usando APPI como método de ionización. Tiempo de retención (t_R) = min. Se registraron espectros de masas de alta resolución en un espectrómetro LC/MSD TOF Agilent.

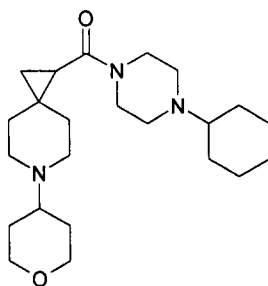
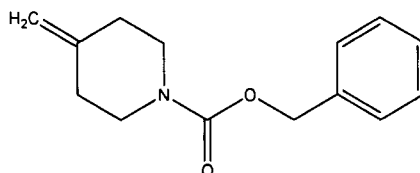
Condiciones de NMR:

Método A. Se determinó la NMR para los compuestos de los ejemplos 1-47 de acuerdo con el método A. Los espectros de resonancia magnética de protón (^1H NMR) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance DPX 300 MHz, 400 MHz o 500 MHz y los desplazamientos químicos se informaron en partes por millón en relación a un estándar interno de tetrametilsilano.

Método B. Se determinó la NMR para los compuestos de los ejemplos 48-50 de acuerdo con el método B. Los espectros de resonancia magnética de protón (^1H NMR) se registraron en un espectrómetro Varian Unity Plus 400 MHz y los desplazamientos químicos se registraron en partes por millón en relación a un estándar interno de tetrametilsilano.

Ejemplo 1

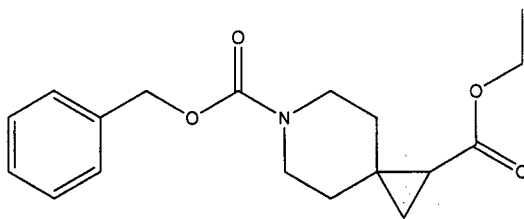
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

1A. Éster bencílico del ácido 4-metilenpiperidina-1-carboxílico.

Una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (88.2 mmol, 31.52 g) se enfrió en 600 mL de THF a 0 °C. A esta solución, se le agregó lentamente n-BuLi (2.5 M, en hexanos, 35.3 mL, 1.2 eq.); se formó gradualmente un precipitado y la reacción se tornó de color naranja rojizo. La reacción se agitó durante 1 h a 0 °C, momento en el cual se agregó éster bencílico del ácido 4-oxopiperidina-1-carboxílico, comercializado por Aldrich, (73.5 mmol, 17.15 g, en 30 mL de THF) y la reacción se agitó durante 1 h más a 0 °C. Se eliminaron los volátiles a presión reducida y la mezcla de reacción se vertió sobre una almohadilla de SiO_2 y se enjuagó con una mezcla 4:1 de hexanos/EtOAc. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo **1A** con 15% de EtOAc y siendo aislado como un aceite transparente (54%). m/z ((AP⁺) infusión directa) $(\text{M}+\text{H})^+ = 232.1$. ^1H NMR (300.132 MHz, CDCl_3) δ 2.23 (t, $J=5.7$ Hz, 4H), 3.53 (t, $J=5.9$ Hz, 4H), 4.78 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 5H).

1B. 6-Azaespiro [2.5]octano-1,6-dicarboxilato de 1-etilo y 6-bencilo.

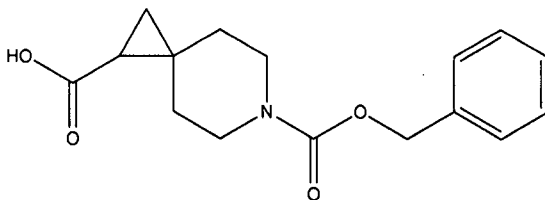
45



Método 1: Se disolvió **1A** (39.6 mmol, 9.17 g) en 1300 ml de DCM anhidro seguido de la adición de CuCN (39.6 mmol, 3.54 g) y la reacción se agitó a TA. Se disolvió diazoacetato de etilo (87.22 mmol, 9.17 ml) en 10 ml de DCM y se agregó lentamente (0.2 mL/h, en aproximadamente 100 h). La solución se filtró a través de SiO₂ y se eliminaron los volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (100% de hexanos a hexanos/EtOAc 4:1) para dar 5.68 g de **1B** como un aceite transparente (45%). *m/z* (AP+) *M*+1 = 318.2; HPLC *t_R* = 2.69 min. ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.42-1.48 (m, 2H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.69-1.76 (m, 2H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.49-3.65 (m, 3H), 4.16 (q, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.35-7.38 (m, 5H).

Método 2: A una solución de **1A** (13 g, 56.2 mmol) en xileno (5 ml) se le agregó polvo de cobre (100 mg) y después se calentó a 85-90 °C. Se agregó gota a gota una solución de diazoacetato de etilo (17.7 ml, 168.3 mmol) en xileno (5 ml) en el transcurso de 1 h y se mantuvo a la misma temperatura durante otros 20 min, en los casos en que quedó algo de material de partida se agregó diazoacetato de etilo. La reacción se enfrió hasta TA y el solvente se eliminó a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice usando 0-16 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para dar 6.59 g de **1B** como un líquido denso (37%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89-0.96 (m, 2H), 1.18 (t, 1H, *J* = 4.96 Hz), 1.25-1.32 (t, 3H), 1.40 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 3H), 4.11-4.17 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.31-7.36 (m, 5H).

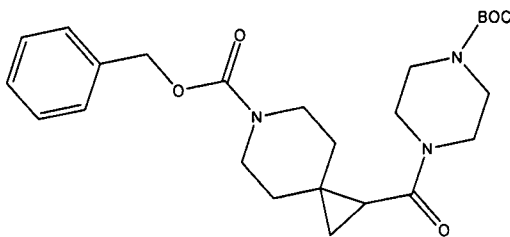
1C. Éster 6-bencílico del ácido 6-azaespiro [2.5]octano-1,6-dicarboxílico.



Se disolvió **1B** (4.06 mmol, 1.29 g) en MeOH (8 mL), THF (8 mL) y H₂O (8 mL) y a esto se le agregó LiOH (8.13 mmol, 0.33 g) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a TA. Después que se completó la reacción, se acidificó hasta pH=1 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el material residual se secó al vacío para dar 1.1 g de **1C** como un sólido blanco (94%). *m/z* (AP+) *M*+1 = 290.1; HPLC *t_R* = 2.19 min. ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.94 (m, 1H), 1.09-1.15 (m,

1H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 1H), 1.61-1.70 (m, 2H), 3.23-3.54 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 7.20-7.28 (m, 5H).

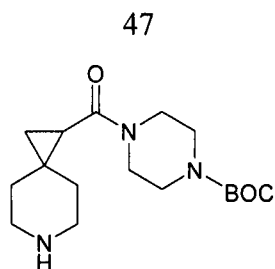
1D. Éster bencílico del ácido 1-(4-*tert*-butoxicarbonilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico.



Método 1: Se combinaron **1C** (1.90 mmol, 0.55 g), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (3.80 mmol, 1.44 g), N-etildiisopropilamina (3.80 mmol, 0.66 mL) y éster *tert*-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (2.85 mmol, 0.53 g), todos comercializados por Aldrich, en 50 mL de ACN anhidro y se agitaron a TA durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 100 mL de NaOH 1 N. Luego las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se aisló **1D** mediante elución con un gradiente de hexanos/EtOAc (100% de hexanos hasta 50% de hexanos en 30 min) para obtener 0.60 g de **1D** como un sólido color habano claro (69%). *m/z* (AP+) *M*+Na = 480.2; HPLC *t_R* = 2.63 min. ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.74 (dd, *J* = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 1.19 - 1.27 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.45 - 1.62 (m, 4H), 3.18 - 3.69 (m, 12H), 5.06 (s, 2H), 7.34 (s, 5H).

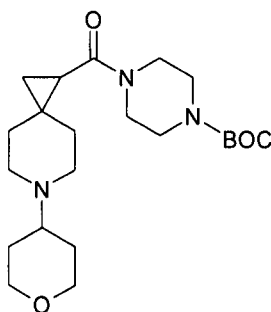
Método 2: A una solución de **1C** (6.3 g, 21.1 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) seco se le agregaron N-Boc-piperazina (6.08 g, 32.6 mmol), EDCI-HCl (6.67 g, 32.6 mmol), HOBT (50 mg) y TEA (6.61 g, 65.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche y después se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando 0-50 % de EtOAc en éter de petróleo como eluyente para dar 7.0 g de **1D** como un sólido blancuzco (70%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.86-0.90 (m, 2H), 1.33-1.34 (m, 3H), 1.4-1.8 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 3.27-3.74 (m, 12H), 5.14 (s, 2H), 7.30-7.37 (m, 5H).

1E. Éster *tert*-butílico del ácido 4-(6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonil)-piperazina-1-carboxílico.



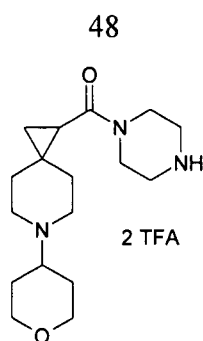
Se disolvió **1D** (1.31 mmol, 0.60 g) en 100 mL de EtOH y se purgó con N₂ durante 15 min. Esto fue seguido de la adición de 3 gotas de HOAc y 0.06 g de Pd al 5%/C (10% en peso de piperazina) y se acopló un globo H₂ a la reacción; después la reacción se agitó durante toda la noche a TA. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% de (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min para dar 0.42 g de **1E** como un aceite transparente (99%). *m/z* (AP+) *M*+1= 324.3; HPLC *t_R*=1.45 min. ¹H NMR (300.132 MHz, CD₃OD) δ 0.79 (dd, *J*=7.8, 4.3 Hz, 1H), 1.15 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.83 (dd, *J*=7.8, 5.3 Hz, 1H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.83-2.89 (m, 2H), 3.37-3.78 (m, 8H).

1F. Éster *tert*-butilico del ácido 4-[6-(tetrahidropiran 4-il)-6-azaespiro[2.5]octano-1-carbonil]-piperazina-1-carboxílico.



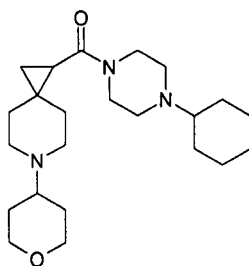
Se combinaron **1E** (1.30 mmol, 0.42 g), tetrahidropiran-4-ona (1.95 mmol, 0.13 mL), 3 gotas de HOAc y NaBH₃CN (2.92 mmol, 0.183 g) en 60 mL de EtOH anhidro y se agitaron 12 h a TA seguido de calentamiento a reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con EtOAc y se lavó con 50 mL de NaOH 1 N. Luego las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de una frita de vidrio y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna, que se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min para producir 0.44 g de **1F** como un aceite transparente (83%). *m/z* (AP+) *M*+1=408.3; HPLC *t_R*=1.54 min. ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 4.03 (dd, *J*=11.4, 3.5 Hz, 2H), 3.58-3.34 (m, 6H), 2.97-2.72 (m, 5H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.55-1.39 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (t, *J*=4.8 Hz, 2H), 0.82 (dd, *J*=8.0, 4.6 Hz, 2H).

1G. Bis trifluorometilacetato de piperazina-1-il-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona.



Se disolvió **1F** (1.08 mmol, 0.44 g) en 25 mL de DCM seguido de la adición de 5 mL de TFA y la reacción se agitó a TA durante 1.5 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto se secó durante toda la noche en alto vacío para dar 0.57 g de **1G** como una sal de TFA de color habano (99%), que se usó sin purificación adicional. m/z (AP+) $M+1=308.3$; HPLC $t_R=0.21$ min. ^1H NMR (300.132 MHz, CD_3OD) δ 4.13-3.71 (m, 4H), 3.69-3.55 (m, 6H), 3.49-3.06 (m, 5H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.65-1.24 (m, 4H), 1.11-0.97 (m, 2H).

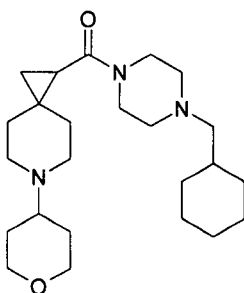
1H. (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona.



Se disolvieron **1G** (0.36 mmol, 0.193 g), ciclohexanona (1.079 mmol, 0.112 mL), 3 gotas de HOAc y cianoborohidruro de poliestirilmetil trimetilamonio (0.70 mmol, 0.19 g, 4.1 mmol/g de resina) en 20 ml de DCM y se agitaron a TA durante toda la noche. La solución se filtró a través de un filtro de nailon y se eliminaron los volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y el producto se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% (NH_3 2 M/MeOH) en 30 min. Se aislaron 92.5 mg de **1H** como un sólido blanco (66%). m/z (AP+) $M+1=390.0$; HPLC $t_R=0.32$ min. ^1H NMR (300.132 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.61-0.65 (m, 1H), 0.95-0.98 (m, 1H), 1.07-1.22 (m, 6H), 1.30-1.55 (m, 6H), 1.55-1.82 (m, 6H), 2.25-2.58 (m, 11H), 3.22-3.29 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 3H), 3.84-3.89 (m, 2H).

Ejemplo 2

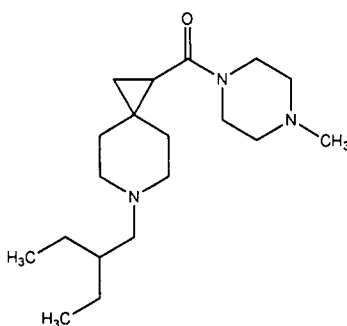
(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona



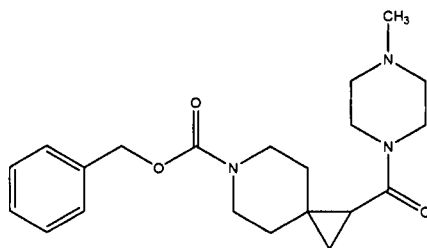
Se disolvieron **1G** (0.36 mmol, 0.193 g), ciclohexanocarbaldehído (1.07 mmol, 0.121 g), comercializado por Aldrich, 3 gotas de HOAc y cianoborohidruro de poliestirilmetil trimetilamonio (0.70 mmol, 0.19 g, 4.1 mmol/g de resina) comercializado por Novabiochem en 10 ml de THF y se agitaron a TA durante toda la noche. La solución se filtró a través de un filtro de nailon y se eliminaron los volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% de (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min. Se aislaron 38 mg del producto del título como un aceite (26%) y éste se convirtió en la sal de citrato agregando 18.1 mg (0.941 mmol, 1 eq.) de ácido cítrico en MeOH y eliminando el solvente a presión reducida. *m/z* (AP+) *M*+1=404.3; HPLC *t_R*=0.83 min. Base libre: ¹H NMR (300.132 MHz, CD₃OD) δ 0.75-0.79 (m, 1H), 0.79-0.97 (m, 2H), 1.12-1.35 (m, 4H), 1.47-1.82 (m, 15H), 2.17 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.29-2.73 (m, 8H), 3.29-3.52 (m, 4H), 3.70-3.72 (m, 3H), 3.96-4.00 (m, 2H).

Ejemplo 3

[6-(2-Etilbutil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona



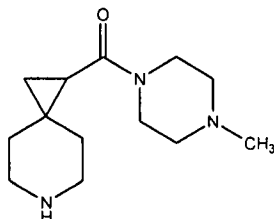
3A. Éster bencílico del ácido (4-metilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico.



Se combinaron **1C** (3.80 mmol, 1.10 g), HATU (5.70 mmol, 2.16 g), N-etildiisopropilamina (11.40 mmol, 1.99 mL) y 1-metilpiperazina (7.60 mmol, 0.76 g), todos comercializados por Aldrich, en 50 mL de ACN anhidro y se agitaron a TA durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 100 mL de H₂O sat. con Na₂CO₃. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron a través de un filtro de vidrio sinterizado y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna y el producto se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min. Se aislaron 1.40 g de **3A** como un sólido color habano (99%). *m/z* (AP+) *M*+1=372.3; HPLC *t_R*=1.69 min. ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (dd, *J*= 7.9, 4.5 Hz,

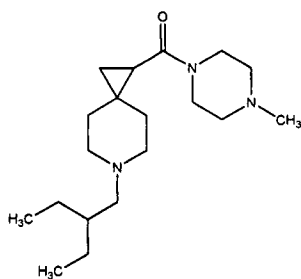
1H), 1.24 - 1.46 (m, 4H), 1.54 - 1.66 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.37 - 2.53 (m, 2H), 3.26 - 3.42 (m, 2H), 3.53 - 3.76 (m, 6H), 5.13 (s, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 5H)

3B. (6-Azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona.



Se disolvió **3A** (3.77 mmol, 1.40 g) en 100 mL de EtOH y se desgasificó con N₂ durante 15 min. Después se agregaron 0.14 g de Pd al 5%/C y 3 gotas de HOAc y se acopló un globo de H₂ al recipiente de reacción y se agitó a TA, la reacción tardó 3 días en completarse. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna y el producto se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% de (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min. Se aislaron 1.28 g de base libre **3B** como un aceite transparente (96%), que se decoloró lentamente en el transcurso de 3 semanas y necesitó una purificación adicional mediante repetición del procedimiento anterior. *m/z* (AP+) *M*+1 = 238.3; HPLC *t_R* = 0.15 min. ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.70 - 0.77 (m, 3H), 1.22-1.43 (m, 4H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 2H), 2.25-2.54 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.83-3.09 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 3H), 5.34 (bs, 1H).

3C. [6-(2-Etilbutil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona

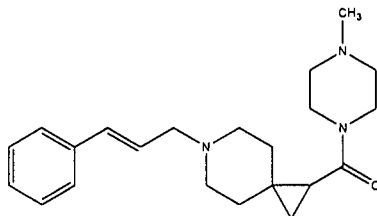


Se combinaron **3B** (0.463 mmol, 0.110 g), 2-etilbutiraldehído (0.927 mmol, 0.106 mL), 3 gotas de HOAc y cianoborohidruro de poliestirilmetil trimetilamonio (1.15 mmol, 0.28 g, 4.1 mmol/g de resina) en 10 mL de THF anhidro y la reacción se calentó a 65 °C durante toda la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de nailon y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía y el producto se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% de (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min. Se aislaron 0.0987 g de la base libre **3C** (66%) como un aceite que después se convirtió en una sal sólida blanca por adición de ácido cítrico (0.307 mmol, 0.059 g, 1 eq.) en 5 ml de MeOH seguido de la eliminación del solvente a presión reducida. *m/z* (AP+) *M*+1=322.4; HPLC *t_R*=0.30 min. Base libre: ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.69-0.77 (m, 1H), 0.88 (t, *J*=.3 Hz, 6H), 1.22-

1.49 (m, 6H), 1.49-1.72 (m, 4H), 2.12-2.21 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.38-2.58 (m, 7H), 2.72-2.92 (m, 2H), 3.46-3.61 (m, 1H), 3.62-4.09 (m, 3H).

Ejemplo 4

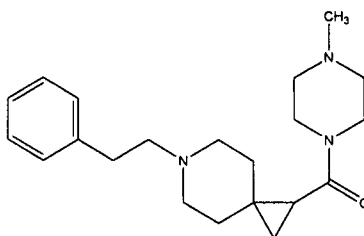
(4-Metilpiperazin-1-il)-[6-((E)-3-fenilalil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona



Se combinaron **3B** (0.417 mmol, 0.099 g), trans-cinamaldehído (0.83 mmol, 0.11 mL), 3 gotas de HOAc y cianoborohidruro de poliestirilmetil trimetilamonio (0.92 mmol, 0.22 g, 4.1 mmol/g de resina) en 10 mL de THF anhidro y la reacción se calentó a 65 °C durante toda la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de nailon y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía y el producto se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% de (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min. 0.0383 g del compuesto del título como una base libre se aislaron como un aceite (26%) que después se convirtió en una sal de citrato sólida por adición de ácido cítrico (0.108 mmol, 0.0208 g, 1 eq.) en 5 ml de MeOH seguido de la eliminación de los volátiles a presión reducida. *m/z* (AP+) *M*+1=354.3; HPLC *t_R*=0.79 min. Base libre: ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.75 (dd, *J*=7.8, 4.4 Hz, 1H), 1.27 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 1.32-1.86 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.36-2.78 (m, 7H), 3.21 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.44-3.89 (m, 5H), 6.32 (dt, *J*=15.8, 6.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J*=15.8 Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 3H), 7.34 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=7.1 Hz, 1H).

Ejemplo 5

(4-Metilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona

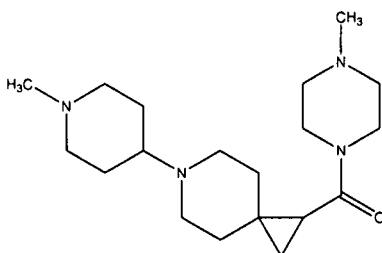


Se combinaron **3B** (0.417 mmol, 0.099 g), fenacetilaldehído (0.83 mmol, 0.98 mL), 3 gotas de HOAc y cianoborohidruro de poliestirilmetil trimetilamonio (0.92 mmol, 0.22 g, 4.1 mmol/g de resina) en 10 mL de THF anhidro y la reacción se calentó a 65 °C durante toda la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de nailon y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó en un cartucho ISCO de SiO₂ de 40 g que se eluyó con un gradiente de DCM/DCM-10% de (NH₃ 2 M/MeOH) (100% de DCM a 0% de DCM en 30 min). 0.0231 g del producto del título como una base libre se aislaron como un aceite

(16%) que después se convirtió en una sal de citrato sólida agregando ácido cítrico (0.0676 mmol, 0.0130 g, 1 eq.) en 5 ml de MeOH seguido de la eliminación del solvente a presión reducida. m/z (AP+) $M+1=342.2$; HPLC $t_R=0.37$ min. Base libre: 1H NMR (300.132 MHz, $CDCl_3$) δ 0.76 (dd, $J=7.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.40-1.55 (m, 3H), 1.62 (dd, $J=7.8, 5.3$ Hz, 1H), 1.67-1.85 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.36-2.56 (m, 5H), 2.62-2.72 (m, 4H), 2.82-2.88 (m, 2H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 2H), 3.75-3.87 (m, 1H), 7.22 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

Ejemplo 6

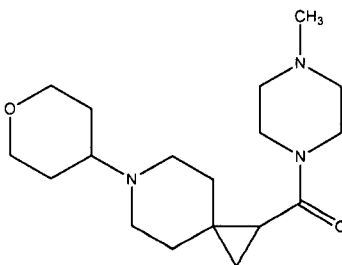
(4-Metilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona



Se combinaron **3B** (0.417 mmol, 0.099 g), 1-metilpiperidin-4-ona (0.83 mmol, 0.96 mL), comercializado por Aldrich, 3 gotas de HOAc y cianoborohidruro de poliestirilmetil trimetilamonio (0.917 mmol, 0.22 g, 4.1 mmol/g de resina) en 10 mL de THF anhidro y la reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de nailon y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna y el producto se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% de (NH_3 2 M/MeOH) en 30 min. 0.0597 g del compuesto del título como una base libre se aislaron como un aceite (43%) que después se convirtió en una sal de citrato sólida por adición de ácido cítrico (0.178 mmol, 0.0343 g, 1 eq.) en 5 ml de MeOH seguido de la eliminación del solvente a presión reducida. m/z (AP+) (infusión directa) $(M+H)^+ = 335.3$. Base libre: 1H NMR (300.132 MHz, $CDCl_3$) δ 0.72 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 0.72 (dd, $J=7.8, 4.5$ Hz, 1H), 1.32-1.50 (m, 2H), 1.55-1.85 (m, 7H), 1.96-2.07 (m, 2H), 2.26-2.65 (m, 12H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.97 (d, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.51-3.55 (m, 1 H), 3.60-3.67 (m, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H).

Ejemplo 7

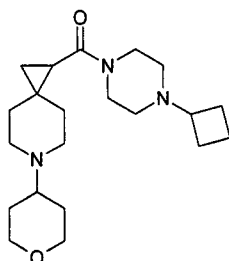
(4-Metilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona



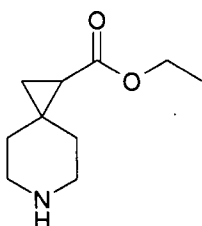
Se combinaron **3B** (0.417 mmol, 0.099 g), tetrahidropiran-4-ona (0.83 mmol, 0.06 mL), comercializada por Aldrich, 3 gotas de HOAc y cianoborohidruro de poliestirilmetil trimetilamonio (0.92 mmol, 0.22 g, 4.1 mmol/g de resina) en 10 mL de THF anhidro y la reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. La reacción se filtró a través de un filtro de nailon y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna y el producto se eluyó con un gradiente de DCM/DCM que contenía 10% de (NH₃ 2 M/MeOH) en 30 min. 0.0643 g del compuesto del título como una base libre se aislaron como un aceite (48% de rendimiento) que después se convirtió en una sal de citrato sólida por adición de ácido cítrico (0.20 mmol, 0.0384 g, 1 eq.) en 5 ml de MeOH seguido de la eliminación del solvente a presión reducida. *m/z* (AP+) *M*+1=322.2; HPLC *t_R*=0.19 min. Base libre: ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.71-0.75 (m, 1H), 1.26 (t, *J*=4.7 Hz, 1H), 1.32-1.51 (m, 2H), 1.55-1.82 (m, 8H), 2.28 (s, 3H), 2.38-2.66 (m, 6H), 2.67-2.78 (m, 1H), 3.39 (td, *J*=11.7, 1.8 Hz, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.66 (t, *J*=4.7 Hz, 2H), 3.72-3.84 (m, 1H), 4.04 (dd, *J*=11.1, 4.0 Hz, 2H).

Ejemplo 8

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona



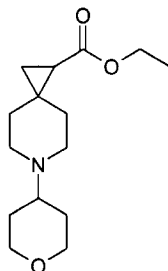
8A. 6-Azaespiro[2.5]octano-1-carboxilato de etilo



A **1C** semipuro (6.45 g, 20.32 mmol) en EtOH (100 mL) se le agregó Pd al 5%/C (0.649 g, 0.30 mmol) y se acopló un globo de hidrógeno a la reacción. La reacción se dejó en agitación a TA durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se colocó en alto vacío. Al material crudo se le realizó una cromatografía en 100 g de sílice eluyendo primero con 5% (NH₃ 7 N/MeOH)/DCM y luego 10% NH₃ 7 N/MeOH)/DCM. A las fracciones combinadas se les eliminó el solvente a presión reducida para dar 1.83 g de **8A** como un aceite color ámbar (44%). *m/z* (ES+) *M*+1=184; HPLC *t_R*=0.37 min; ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (dd, *J*=8.0, 4.4 Hz, 1H), 1.13 (t, *J*=4.9 Hz, 1H), 1.27 (t, *J*=7.1 Hz, 3H), 1.41 (q, *J*=5.2 Hz, 2H), 1.48-1.52 (m,

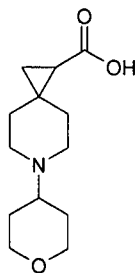
2H), 1.66-1.71 (m, 2H), 2.70-2.78 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.89 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H).

8B. 6-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octano-1-carboxilato de etilo



A **8A** (1.847 g, 10.08 mmol) en DCE (25 mL) se le agregó tetrahidro-4H-piran-4-ona (1.028 mL, 11.09 mmol) y la solución se agitó durante 25 min. A esto se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.56 g, 12.10 mmol) y la reacción se dejó en agitación a TA. Después de 5 h la reacción se particionó entre EtOAc/NaHCO₃ sat. Un lote piloto de esta reacción sobre 100 mg de **8A** se agregó a este proceso ac. y las capas orgánicas se lavaron 3X con NaHCO₃ sat. y 1X con NaCl sat., se secaron sobre Na₂SO₄, el solvente se eliminó a presión reducida y el material se colocó en alto vacío. Al material se le realizó una cromatografía en 50 g de sílice con 5% de (NH₃ 7 N/MeOH)/DCM y a las fracciones purificadas combinadas se les eliminó el solvente para dar 1.82 g de **8B** como un aceite pálido (64%). m/z (ES+) $M+1=268$; HPLC $t_R=0.29$ min, ¹H NMR (300.132 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (dd, $J=8.0, 4.5$ Hz, 1H), 1.12 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.47-1.52 (m, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 4H), 2.39-2.61 (m, 5H), 3.37 (td, $J=11.7, 2.1$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J=11.5, 4.5$ Hz, 2H), 4.13 (q, $J=7.0$ Hz, 2H).

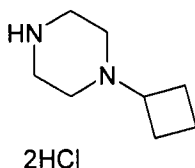
8C. Ácido 6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octano-1-carboxílico



A **8B** (1.820 g, 6.81 mmol) se le agregó MeOH (25 mL), LiOH 1 M (7.2 mL, 7.2 mmol) y H₂O (1 mL). La reacción turbia se dejó en agitación a TA. Después de 5 h se agregaron NaOH 1 N (7.2 mL, 7.2 mmol) y 20 mL de MeOH y la reacción se dejó en agitación a TA. Después de 2 h se agregó NaOH sólido (290 mg, 7.3 mmol), seguido de 5 mL de THF y la reacción turbia se agitó durante toda la noche. Después la reacción se calentó a reflujo durante 2 h y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo gomoso se disolvió en 15 mL de H₂O y el pH se ajustó a 6-6.5 agregando HCl 6 N (3.8 mL). El H₂O se eliminó a presión reducida y al material resultante se le eliminó el H₂O residual mediante destilación

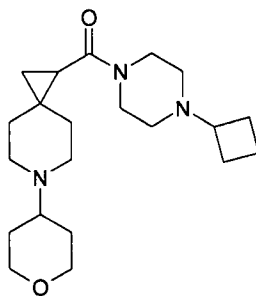
azeotrópica con MeOH. La adición y posterior eliminación del MeOH a presión reducida se realizó varias veces produciendo un sólido de color amarillo pálido que se colocó en alto vacío. A esto se le agregaron 15 mL de MeOH y se decantó el material insoluble de la solución. A la solución se le eliminó el solvente a presión reducida para dar 2.45 g de **8C** como una espuma semipura color habano (150%). m/z (ES+) $M+1 = 240$; HPLC $t_R = 0.53$ min.

8D. Diclorhidrato de 1-ciclobutilpiperazina



A 4-ciclobutilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (6.19 g, 25.75 mmol) preparado de acuerdo con Zaragoza, *et. al.*, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838 se le agregó EtOAc (50 mL) y la solución se enfrió en baño de hielo. Después se hizo burbujear HCl gaseoso lo que provocó la precipitación inmediata de la sal de HCl. Se agregó MeOH y la reacción se tornó homogénea. Se hizo burbujear HCl durante 10 min y se permitió que la reacción alcanzara la TA. Después de agitar durante 1.5 h la reacción se diluyó con 500 mL de Et₂O, se agitó durante 30 min, se filtró y **8D** se colocó en alto vacío para dar 3.61 g (97%). m/z (ES+) $M+1 = 141$; HPLC $t_R = 0.24$ min, ¹H NMR (300.132 MHz, DMSO-*d*₆/TFA-*d*) δ 1.68-1.87 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 4H), 3.11-3.57 (m, 8H), 3.81 (quintete, $J=8.3$ Hz, 1H).

8E. (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona

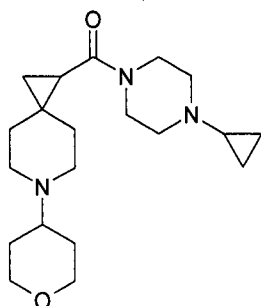


A **8C** semipuro (150 mg, 0.63 mmol) se le agregaron HBTU (238 mg, 0.63 mmol), DMF (2.0 mL) y DIPEA (0.328 mL, 1.88 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min. A otro vial se le agregó **8D** (160 mg, 0.75 mmol), DMF (1.0 mL) y DIPEA (0.263 mL, 1.50 mmol). Esta solución se agregó a la primera reacción y la solución amarilla se agitó a TA. Después de 1.5 h la reacción se diluyó con EtOAc (5 mL) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se lavó 3 veces con DCM y esto se combinó con la primera capa orgánica y esto se lavó tres veces con NaHCO₃ sat., 2 veces con NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se colocó en alto vacío. Al material crudo se le realizó una cromatografía en 20 g de sílice con 10% de (NH₃ 7 N/MeOH)/DCM y a las fracciones

purificadas combinadas se les eliminó el solvente a presión reducida. Este sólido se trituro con Et₂O y el precipitado resultante se recogió por filtración para dar 77 mg de **8E** como un sólido blanco (34%). *m/z* (ES+) *M*+1 = 362; HPLC *t_R* = 0.26 min, HRMS (TOF) *m/z* calculado para C₂₁H₃₅N₃O₂ [*M*+H]⁺, 362.2802; encontrado, 362.2808; ¹H NMR (500.333 MHz, CDCl₃) δ 0.71 (dd, *J*=7.8, 4.4 Hz, 1H), 1.24 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.56-1.75 (m, 9H), 1.84-1.92 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H), 2.18-2.62 (m, 8H), 2.67-2.76 (m, 2H), 3.37 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.64 (t, *J*=4.7 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 4.02 (dd, *J*=11.2, 4.1 Hz, 2H).

Ejemplo 9

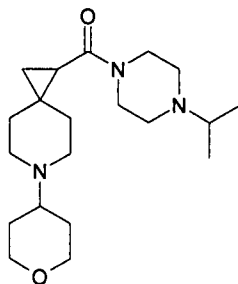
(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 8 usando **8C** y clorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina que se preparó de acuerdo con Gillasp, *et.al.* Tet Lett. **1995**, 36,41, 7399-7402 y **8D**. *m/z* (ES+) *M*+1=348; HPLC *t_R*=0.26 min, HRMS (TOF) *m/z* calculado para C₂₀H₃₃N₃O₂ [*M*+H]⁺, 348.2646; encontrado, 348.2654. ¹H NMR (500.333 MHz, CDCl₃) δ 0.41-0.45 (m, 2H), 0.46-0.50 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 1H), 1.24 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.35-1.46 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 5H), 1.69-1.76 (m, 3H), 2.43-2.72 (m, 9H), 3.37 (t, *J*=11.2 Hz, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.69 (m, 1H), 4.02 (dd, *J*=11.1, 4.1 Hz, 2H).

Ejemplo 10

(4-Isopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona



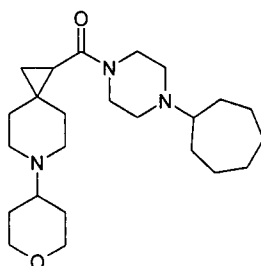
Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 8 usando **8C** y 1-isopropilpiperazina comercial. *m/z* (ES+) *M*+1=350; HPLC *t_R*=0.26 min, HRMS (TOF) *m/z* calculado para C₂₀H₃₅N₃O₂ [*M*+H]⁺, 350.2802; encontrado, 350.2799, ¹H NMR (500.333 MHz, CDCl₃) δ 0.71 (dd, *J*=7.8, 4.4 Hz, 1H), 1.04 (d, *J*=6.5 Hz, 6H), 1.24 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 1.36-1.47 (m,

57

2H), 1.58-1.67 (m, 5H), 1.69-1.76 (m, 2H), 2.39-2.59 (m, 8H), 2.68-2.73 (m, 2H), 3.37 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.51 m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 4.02 (dd, $J=11.3$, 4.3 Hz, 2H).

Ejemplo 11

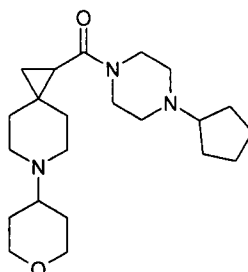
(4-Cicloheptilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 8 usando **8C** y 1-cicloheptilpiperazina comercial. m/z (ES+) $M+1=404$; HPLC $t_R=0.26$ min, HRMS (TOF) m/z calculado para $C_{24}H_{41}N_3O_2 [M+H]^+$, 404.3272; encontrado, 404.3278; 1H NMR (500.333 MHz, $CDCl_3$) δ 0.70 (dd, $J=7.8$, 4.4 Hz, 1H), 1.24 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.37-1.82 (m, 21H), 2.39-2.60 (m, 9H), 2.67-2.71 (m, 1H), 3.37 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.46 m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 4.02 (dd, $J=11.2$, 4.1 Hz, 2H).

Ejemplo 12

(4-Ciclopentilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona

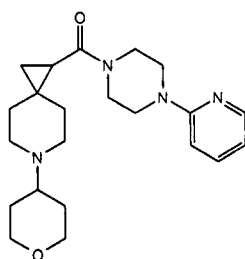


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 8 usando **8C** y clorhidrato de 1-ciclopentilpiperazina, que se preparó de acuerdo con Zaragoza, *et. al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838 y **8D**. m/z (ES+) $M+1=376$; HPLC $t_R=0.27$ min; HRMS (TOF) m/z calculado para $C_{22}H_{37}N_3O_2 [M+H]^+$, 376.2959; encontrado, 376.2957, 1H NMR (500.333 MHz, $CDCl_3$) δ 0.71 (dd, $J=7.8$, 4.4 Hz, 1H), 1.24 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 1.37-1.48 (m, 3H), 1.55-1.76 (m, 12H), 1.83-1.88 (m, 2H), 2.36-2.62 (m, 9H), 2.70-2.74 (m, 1H), 3.37 (t, $J=11.0$ Hz, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.65 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.76 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11.3$, 4.1 Hz, 2H).

Ejemplo 13

(4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

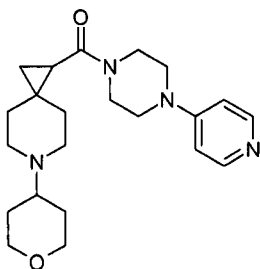
58



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 8 usando **8C** y 1-(2-piridil)piperazina comercial. m/z (ES+) $M+1=385$; HPLC $t_R=0.16$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{22}H_{32}N_4O_2 [M+H]^+$, 385.2598; encontrado, 385.2583. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.64-0.70 (m, 1H), 0.65-0.69 (m, 1H), 1.31-1.52 (m, 6H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 1H), 2.27-2.47 (m, 3H), 2.54 (br. s., 2H), 3.23 (t, $J=11.7$ Hz, 2H), 3.36-3.88 (m, 10H), 6.67 (dd, $J=7.0, 4.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.12 (d, $J=1.8$ Hz, 1H).

Ejemplo 14

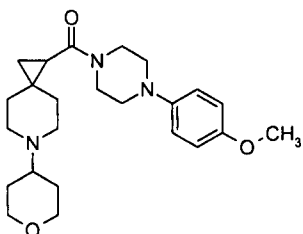
(4-Piridin-4-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro [2.5]oct-1-il]-metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 8 usando **8C** y 1-(4-piridil)piperazina comercial. m/z (ES+) $M+1=385$; HPLC $t_R=0.14$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{22}H_{32}N_4O_2 [M+H]^+$, 385.2598; encontrado, 385.2598. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.68 (dd, $J=7.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.01 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 1.31-1.51 (m, 6H), 1.62 (dd, $J=15.1, 2.3$ Hz, 2H), 1.85 (dd, $J=7.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.26 - 2.47 (m, 3H), 2.54 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 3.31-3.88 (m, 10H), 6.83 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=6.1$ Hz, 2H).

Ejemplo 15

[4-(4-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro [2.5]oct-1-il]-metanona

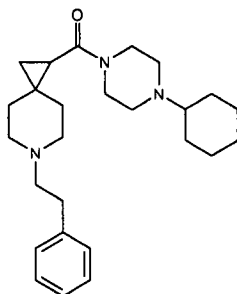


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 8 usando **8C** y 1-(4-metoxifenil)piperazina. m/z (ES+) $M+1=414$; HPLC $t_R=11.14$ min; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.67 (dd, $J=7.8, 3.5$ Hz, 1H), 1.00 (t, $J=4.3$ Hz, 1H), 1.31-1.51 (m, 6H), 1.63 (br. s., 2H), 1.85 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.29-2.47 (m, 3H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.87 (br. s.,

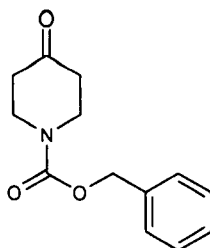
1H), 2.99 (br. s., 2H), 3.09-3.17 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.54 (br. s., 1H), 3.69 (s, 4H), 3.84 (m, 4H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H).

Ejemplo 16

(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona

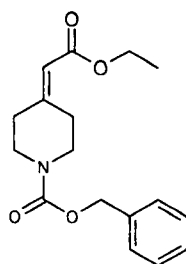


16A. 4-Oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo.



Una mezcla de clorhidrato de 4-piperidona monohidrato (100 g, 0.651 mol), cloroformiato de bencilo (112 mL, 0.781 mol) y NaHCO_3 (164 g, 1.95 mol) en dioxano (800 mL) y H_2O (670 mL) se agitó a TA durante 48 h. Se agregó H_2O (1 L) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 1 L, 2 x 300 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en MgSO_4 . Luego de la evaporación, se obtuvieron 173 g de **16A** como un líquido incoloro (100%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.43-2.48 (4H, m), 3.77-3.82 (4H, m), 5.18 (2H, s), 7.34-7.39 (5H, m). Alternativamente, este material se puede obtener de fuentes comerciales.

16B. 4-(2-Etoxi-2-oxoetiliden)piperidina-1-carboxilato de bencilo



Método 1:

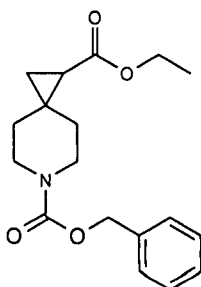
Una mezcla de **16A** (11.4 g, 46.5 mmol) y (etoxicarbonilmetilen)trifenilfosforano (21.67 g, 62.2 mmol) en tolueno (150 mL) se calentó a reflujo durante 18 h. Se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (hexanos:EtOAc 4:1) para dar 12.80 g de **16B** como un líquido incoloro (91%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (3H, t, $J=7.1$

Hz), 2.30 (2H, t, $J=4.5$ Hz), 2.96 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.57 (4H, dd, $J=12.2, 6.5$ Hz), 4.15 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.15 (2H, s), 5.72 (1H, s), 7.31-7.38 (5H, m).

Método 2:

A 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (4.68 mL, 23.58 mmol) en THF (50 mL) a -78°C se le agregó BuLi 2.5 M en hexanos (9.43 mL, 23.58 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min. A esta mezcla se le agregó **16A** sólido (5.00 g, 21.44 mmol) y se permitió que la reacción alcanzara la TA y se agitó durante 30 min. Se eliminó el solvente y el material resultante se colocó en alto vacío. Los sólidos resultantes se trituraron con 100 mL de hexanos y la mezcla se filtró a través de celite. Al filtrado se le eliminó el solvente y el aceite resultante se colocó en alto vacío durante toda la noche para dar 5.52 g de **16B** como un aceite semi puro transparente (85%). m/z (ES+) $M+1$ = no se observó; HPLC t_R = 2.31 min, ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.28 (t, $J=6.95$ Hz, 3H) 2.30 (t, $J=5.27$ Hz, 2H) 2.96 (t, $J=5.69$ Hz, 2H) 3.57 (q, $J=6.32$ Hz, 4H) 4.15 (q, $J=7.17$ Hz, 2H) 5.15 (s, 2H) 5.72 (s, 1H) 7.28-7.47 (m, 5H).

16C. 6-Azaespiro [2.5]octano-1,6-dicarboxilato de 6-bencilo y 1-etilo

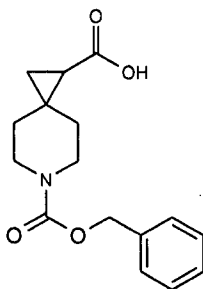


Método 1:

Se agregó *tert*-butóxido de potasio (8.43 g, 75.1 mmol) a una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (17.5 g, 79.5 mmol) en DMSO (100 mL) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. Se agregó **16B** (13.4 g, 44.2 mmol) en DMSO (50 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a TA durante toda la noche y después se agregó lentamente a NH_4Cl sat. a 0°C con agitación. La mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL) y se agitó con KMnO_4 ac. (2.0 g en 200 mL H_2O) y NaHCO_3 (1.5 g) durante toda la noche. Esto se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na_2SO_4 . El material se purificó mediante cromatografía por desorción súbita (hexanos:EtOAc 5:1 a 4:1) para obtener 10.52 g de **16C** como un líquido incoloro (75%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.93 (1H, dd, $J=8.0, 4.6$ Hz), 1.17 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.40-1.46 (2H, m), 1.56 (1H, dd, $J=8.0, 5.4$ Hz), 1.69-1.74 (2H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.46-3.61 (3H, m), 4.13 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 5.13 (2H, s), 7.30-7.36 (5H, m). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 14.6, 19.9, 25.5, 28.5, 28.6, 36.4, 43.9, 44.2, 60.7, 67.3, 128.1, 128.2, 128.7, 137.1, 155.5, 172.3.

Método 2:

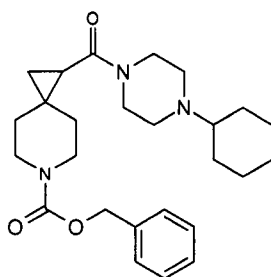
A los hexanos lavados con NaH al 60% (1.978 g, 49.45 mmol) se les agregó yoduro de trimetilsulfoxonio sólido (11.24 g, 51.10 mmol) seguido de la adición cuidadosa de DMSO (40 mL). Después de 30 min el burbujeo se detuvo y se agregó una solución de **16B** (5.00 g, 16.48 mmol) en 10 mL de DMSO y la reacción se dejó en agitación a TA durante todo el fin de semana. La reacción se particionó entre EtOAc/H₂O con una pequeña cantidad de solución saturada de cloruro de sodio para ayudar a la partición de las capas. La capa acuosa se lavó con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron 5X con H₂O, 1X con NaHCO₃, 1X con NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄, el solvente se eliminó a presión reducida y el aceite se colocó en alto vacío. Al material se le realizó una cromatografía en 70 g de sílice con EtOAc al 20%/hexano. A las fracciones se les eliminó el solvente a presión reducida y el material se colocó en alto vacío para dar 3.186 g de **16C** como un aceite semipuro transparente (61%). *m/z* (ES+) *M*+1= no se observó; HPLC *t_R*=5.71 min, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93 (dd, *J*=7.93, 4.88 Hz, 1H) 1.17 (t, *J*=4.88 Hz, 1H) 1.26 (t, *J*=7.02 Hz, 3H) 1.44 (d, *J*=4.27 Hz, 2H) 1.56 (dd, *J*=7.93, 5.49 Hz, 1 H) 1.72 (d, *J*=4.27 Hz, 2H) 3.36 (dd, *J*=7.32, 4.27 Hz, 1H) 3.45-3.62 (m, 3 H) 4.13 (q, *J*= 6.71 Hz, 2H) 5.13 (s, 2H) 7.27-7.39 (m, 5H).

16D. Éster 6-bencílico del ácido 6-azaespiro [2.5]octano-1,6-dicarboxílico.

A **16C** (3.19 g, 10.04 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó H₂O (5 mL) y NaOH 1 N (20.08 mL, 20.08 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante toda la noche y después se calentó a reflujo durante 2 h. Se eliminó el MeOH y se agregó EtOAc/HCl 1 N. La capa acuosa se lavó 3X con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron 1X con NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó a presión reducida para dar 2.999 g de **16D** como una goma transparente (103%). *m/z* (ES+) *M*+1 = 290; HPLC *t_R* = 5.09 min, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.02 (dd, *J*=7.63, 4.58 Hz, 1 H) 1.18 - 1.25 (m, 2 H) 1.45 (br. s., 2 H) 1.58 (d, *J*=5.49 Hz, 1 H) 1.76 (br. s., 2 H) 2.09 (s, 0 H) 3.38 - 3.61 (m, 4 H) 5.14 (s, 2H) 7.28 - 7.40 (m, 5H).

16E. Éster bencílico del ácido 1-(4-ciclohexilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro [2.5]octano-6-carboxílico

62

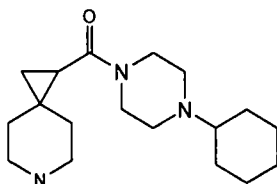


A **16D** (2.99 g, 10.33 mmol) se le agregaron, DMF (40 mL), HBTU (3.92 g, 10.33 mmol) y DIPEA (5.41 mL, 31.00 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 min. A esto se le agregó 1-ciclohexilpiperazina comercial (1.913 g, 11.37 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Se eliminó parcialmente la DMF a presión reducida y el material remanente se particionó entre EtOAc/ NaHCO₃. La capa orgánica se lavó 3X con NaHCO₃, 1X con NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se le eliminó el solvente y los sólidos pegajosos se colocaron en alto vacío. Al material se le realizó una cromatografía en 120 g de sílice con MeOH al 2.5%/DCM. Se tomó la parte media de las fracciones y el solvente se eliminó a presión reducida para dar el lote 1 de 2.14 g de **16E** como un sólido blanco pálido. A las fracciones inferiores impuras se les eliminó el solvente a presión reducida, 1.5 g, y se les realizó una cromatografía en 50 g de sílice con 2.5% de (NH₃ 7 N /MeOH)/DCM y a las fracciones purificadas combinadas se les eliminó el solvente para dar el lote 2 de 1.07 g de **16E** como un sólido blancuzco, que se combinó con el lote 1 (3.21 g, 71%). *m/z* (ES⁺) M+1=440; HPLC *t_R*=1.93 min, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (dd, *J*=7.63, 4.58 Hz, 1 H) 1.05-1.37 (m, 7 H) 1.42 (d, *J*=14.65 Hz, 1H) 1.63 (dd, *J*=7.93, 5.49 Hz, 3H) 1.80 (d, *J*=15.26 Hz, 4H) 2.22-2.34 (m, 2H) 2.47 (dd, *J*=17.70, 10.99 Hz, 2H) 2.53-2.70 (m, 2H) 3.31 (dd, *J*=13.43, 5.49 Hz, 1H) 3.39 (ddd, *J*=12.97, 9.00, 3.66 Hz, 1H) 3.49 (br. s., 1H) 3.60 (br. s., 3H) 3.71 (dd, *J*=7.93, 4.88 Hz, 2H) 5.14 (s, 2H) 7.36 (d, *J*=4.27 Hz, 5H).

Purificación alternativa: Cuando se usó **16D** impuro, preparado a partir de **16C** método 2, para preparar productos intermedios de esta naturaleza, éstos fueron purificados mediante HPLC de fase reversa en un cromatógrafo Agilent Technologies 1100 Prep-HPLC usando un gradiente lineal de H₂O con 0.1% de TFA (solvente A) y ACN con 0.1% de TFA (solvente B); *t* = 0 min, 0% B a *t* = 12 min, 50 % B a *t* = 20 min, 100% de B. La purificación se realizó usando una columna Phenomenex Luna, 10 µ, C18, 21 x 250 mm con una velocidad de flujo de 40 mL/min y recogiendo a 220 nm. Se tomó la parte media de las fracciones para obtener material limpio. A las fracciones se les eliminó el solvente a presión reducida y el material se particionó entre EtOAc/NaHCO₃. La capa orgánica se lavó 1X con NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó a presión reducida para dar materiales purificados.

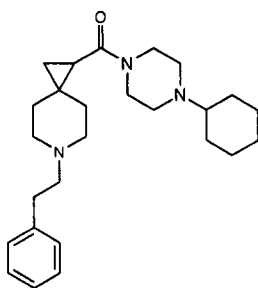
16F. (6-Azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona.

63



A **16E** (3.21 g, 7.30 mmol) en MeOH (25 mL) se le agregó pol al 5%/C (0.311 g, 0.15 mmol) y se acopló un globo de hidrógeno a la reacción. La reacción se agitó a TA durante 2 h y después se filtró a través de celite. Al filtrado se le eliminó el solvente a presión reducida y el material se colocó en alto vacío para dar 2.126 g de **16F** como un sólido blanco (95%). m/z (ES+) $M+1=306$; HPLC $t=0.51$ min, HRMS (TOF ES+ ES+) m/z calculado para $C_{18}H_{31}N_3O_2$ $[M+H]^+$, 306.2540; encontrado, 306.2542. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.72 (dd, $J=7.93, 4.27$ Hz, 1H) 1.04-1.17 (m, 1H) 1.17-1.27 (m, 4H) 1.27-1.34 (m, 1H) 1.34-1.42 (m, 1H) 1.51-1.59 (m, 2H) 1.62 (br. s., 4H) 1.76-1.90 (m, 4H) 2.23-2.33 (m, 1H) 2.45 (t, $J=8.24$ Hz, 1H) 2.49-2.61 (m, 2H) 2.62-2.70 (m, 1H) 2.74-2.84 (m, 2H) 2.84-2.98 (m, 2H) 3.42-3.53 (m, 1H) 3.57-3.71 (m, 2H) 3.73-3.83 (m, 1H).

16G. (4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona



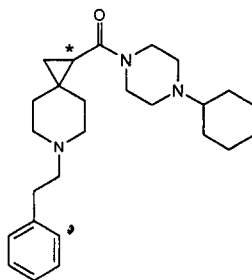
A **16F** (100 mg, 0.33 mmol) se le agregó DCE (2 mL) y 2-fenilacetaldehído (37 μ L, 0.33 mmol) y después que la reacción se agitó durante 30 min, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (76 mg, 0.36 mmol). Después de agitar a TA durante toda la noche, la reacción se detuvo con 1.5 mL de NaOH 1 N y la mezcla se agitó durante 20 min. La capa acuosa se eliminó y se agregó Et_2O /NaCl sat. a la capa orgánica y se agitó durante 5 min. Se eliminó la capa acuosa y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se eliminó el solvente a presión reducida y el material se colocó en alto vacío a 50°C durante toda la noche. El material se purificó en 12 g de gel de sílice eluyendo con DCM hasta 10% de $(NH_3$ 7 N/MeOH)/DCM en 11 min a 30 mL/min. A las fracciones purificadas combinadas se les eliminó el solvente a presión reducida y el material se colocó en alto vacío. El material se disolvió en hexanos calientes, se enfrió en congelador y se recogieron los sólidos que se colocaron en alto vacío a 50°C durante toda la noche para dar 85 mg de **16G** como un sólido blanco (63%). m/z (ES+) $M+1=410$; HPLC $t_R=3.57$ min, HRMS (TOF ES+ ES+) m/z calculado para $C_{26}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$, 410.3166; encontrado, 410.3169; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.72 (dd, $J=7.80, 4.43$ Hz, 1 H) 1.01-1.34 (m, 6H) 1.44 (m, 2H) 1.55-1.75 (m, 5 H) 1.75-1.92 (m, 4H)

2.19-2.33 (m, 1 H) 2.35-2.73 (m, 9H) 2.75-2.92 (m, 2H) 3.38-3.54 (m, 1H) 3.64 (br. s., 2H) 3.70-3.89 (m, 1H) 7.15-7.34 (m, 5H).

Purificación alternativa: Los compuestos preparados de esta manera también se purificaron mediante cromatografía en fase reversa en una columna de 30 mm X 100 mm, 5 μ Gemini C18 a pH 10 [NH₄HCO₃] con ACN/H₂O como fase móvil. El flujo del solvente fue de 50 ml/min y el gradiente se corrió desde 5 hasta 95% de ACN en 10 ó 20 min. Se recogieron las fracciones mediante detección MS y se les eliminó el solvente usando un rotavapor Genevac Serie II. Los sólidos resultantes se redisolviaron en ACN/H₂O y se liofilizaron para dar el material purificado.

Ejemplo 17

(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona, enantiómero 1

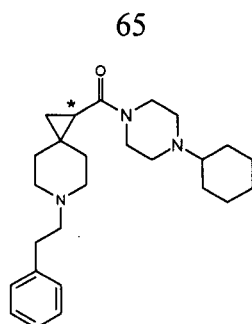


Nota: *indica un único enantiómero de estereoquímica desconocida.

Se separó **16G** (79 mg, 0.19 mmol) en sus enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluidos supercríticos Berger Instruments MultiGram II usando las condiciones siguientes: columna de 21 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 50.0 mL/min, (isopropanol que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 20:80, UV-220 nm. Al enantiómero aislado se le eliminó el solvente a presión reducida y se colocó en alto vacío para dar 36.1 mg del compuesto del título como un sólido blanco (46%). *m/z* (TOF ES+) *M*+1 = 410; HPLC *t_R* = 0.55 min, HRMS (TOF ES+) *m/z* calculado para C₂₆H₃₉N₃O₂ [*M*+H]⁺, 410.3166; encontrado, 410.3155; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.65 (dd, *J*=7.93, 3.66 Hz, 1 H) 0.98 (t, *J*=4.27 Hz, 1H) 1.01-1.12 (m, 1H) 1.12-1.25 (m, 4H) 1.31-1.40 (m, 1H) 1.40-1.51 (m, 3H) 1.56 (d, *J*=12.21 Hz, 1H) 1.73 (br. s., 4H) 1.76-1.82 (m, 1H) 2.20-2.31 (m, 2H) 2.31-2.38 (m, 1H) 2.39-2.55 (m, 8H) 2.58 (br. s., 1H) 2.72 (t, *J*=7.63 Hz, 2H) 3.57 (m, 3H) 7.14-7.23 (m, 3H) 7.25 (m, 2H); análisis SFC quiral analítico del objetivo final >99%ee, *t_R*=7.39 min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (isopropanol que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 20:80, detección UV-DAD y MS.

Ejemplo 18

(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona, enantiómero 2

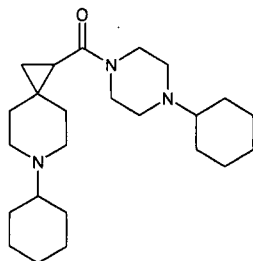


Nota: *indica un único enantiómero de estereoquímica desconocida.

Este enantiómero se aisló de acuerdo con la separación quiral descrita en el ejemplo 17 y se trató según se describe en ese ejemplo. Se aislaron 29.3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (37%). m/z (TOF ES+) $M+1=410$; HPLC $t_R=0.56$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{26}H_{39}N_3O_2$ $[M+H]^+$, 410.3166; encontrado, 410.3170; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.65 (dd, $J=7.93, 3.66$ Hz, 1H) 0.98 (t, $J=4.27$ Hz, 1H) 1.01-1.12 (m, 1H) 1.13-1.25 (m, 4H) 1.32-1.40 (m, 1H) 1.45 (dd, $J=9.46, 3.36$ Hz, 3H) 1.56 (d, $J=11.60$ Hz, 1H) 1.73 (br. s., 4H) 1.77-1.81 (m, 1H) 2.21-2.31 (m, 2H) 2.31-2.38 (m, 1H) 2.39-2.56 (m, 8H) 2.56-2.63 (m, 1H) 2.72 (t, $J=7.63$ Hz, 2H) 3.53-3.66 (m, 3H) 7.14-7.23 (m, 3H) 7.25 (d, $J=7.32$ Hz, 2 H); análisis SFC quiral analítico del objetivo final >99%ee, $t_R = 9.09$ min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (isopropanol que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 20:80, detección UV-DAD y MS.

EJEMPLO 19

(6-Ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona

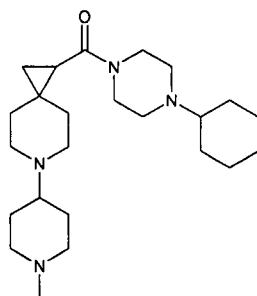


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando 16F y ciclohexanona comercial. m/z (TOF ES+) $M+1=388$; HPLC $t_R=0.43$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{24}H_{41}N_3O$ $[M+H]^+$, 388.3322; encontrado, 388.3329; 1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.69 (dd, $J=7.80, 4.43$ Hz, 1 H) 1.00-1.32 (m, 11H) 1.42 (d, $J=14.75$ Hz, 2H) 1.51-1.72 (m, 5H) 1.80 (d, $J=9.27$ Hz, 8 H) 2.20-2.38 (m, 2H) 2.39-2.73 (m, 8H) 3.39-3.54 (m, 1H) 3.63 (br. s., 2H) 3.74 (d, $J=2.53$ Hz, 1H).

Ejemplo 20

(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

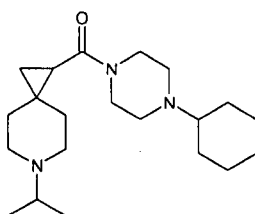
66



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando **16F** y 1-metilpiperidin-4-ona comercial. m/z (TOF ES+) $M+1=402$; HPLC $t_R=0.12$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{24}H_{42}N_4O$ $[M+H]^+$, 403.3431; encontrado, 403.3436; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.69 (dd, $J=7.80, 4.43$ Hz, 1H) 1.22 (d, $J=7.59$ Hz, 6H) 1.31-1.49 (m, 2H) 1.50-2.00 (m, 14 H) 2.16-2.37 (m, 5H) 2.38-2.73 (m, 8H) 2.90 (d, $J=11.38$ Hz, 2H) 3.34-3.53 (m, 1H) 3.63 (br. s., 2H) 3.70-3.87 (m, 1H).

Ejemplo 21

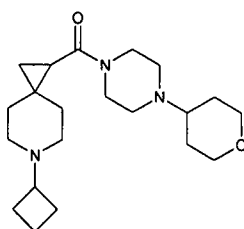
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-isopropil-6-azaespiro [2.5]oct-1-il)-metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando **16F** y 2-propanona comercial. m/z (TOF ES+) $M+1=348$; HPLC $t_R=0.16$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{21}H_{37}N_3O$ $[M+H]^+$, 348.3009; encontrado, 348.3010; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.69 (dd, $J=7.59, 4.22$ Hz, 1H) 1.05 (d, $J=6.74$ Hz, 6H) 1.10-1.30 (m, 6H) 1.31-1.50 (m, 2H) 1.50-1.75 (m, 5H) 1.75-1.90 (m, 4H) 2.20-2.33 (m, 1H) 2.33-2.67 (m, 7H) 2.67-2.83 (m, 1H) 3.38-3.54 (m, 1H) 3.63 (br. s., 2H) 3.70-3.87 (m, 1H).

Ejemplo 22

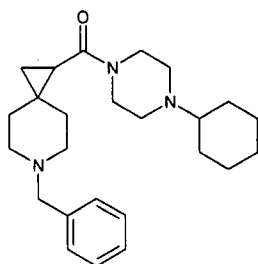
(6-Ciclobutil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando **16D**, 1-(tetrahidropiran-4-il)-piperazina que se preparó de acuerdo con **8D** y ciclobutanona comercial. m/z (ES+) $M+1=362$; HPLC $t_R=0.19$ min; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.71 (dd, $J=7.63, 4.58$ Hz, 1H) 1.24 (t, $J=4.88$ Hz, 1H) 1.27-1.47 (m, 2H) 1.50-1.80 (m, 9H) 1.82-1.95 (m, 2H) 1.97-2.08 (m, 2H) 2.08-2.27 (m, 2 H) 2.34-2.80 (m, 8H) 3.38 (t, $J=11.60$ Hz, 2H) 3.43-3.55 (m, 1H) 3.64 (br. s., 2H) 3.72-3.84 (m, 1H) 4.02 (d, $J=3.05$ Hz, 2H).

Ejemplo 23

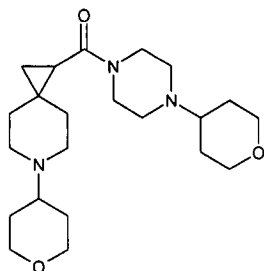
(6-Bencil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando **16F** y benzaldehído comercial. m/z (TOF ES+) $M+1=396$; HPLC $t_R=0.40$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{25}H_{37}N_3O$ $[M+H]^+$, 396.3009; encontrado, 396.3004; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.69 (dd, $J=7.80, 4.43$ Hz, 1H) 1.00-1.31 (m, 5H) 1.31-1.50 (m, 2H) 1.51-1.72 (m, 6H) 1.73-1.93 (m, 4H) 2.19-2.70 (m, 8H) 3.41-3.55 (m, 3H) 3.60 (br. s., 2H) 3.66-3.80 (m, 1H) 7.19-7.39 (m, 5H).

Ejemplo 24

[6-(Tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona

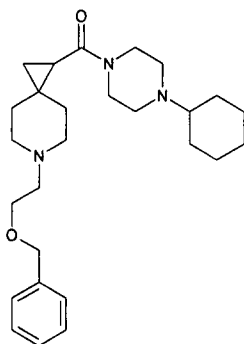


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando **16D**, 1-(tetrahidropiran-4-il)-piperazina, que se preparó de acuerdo con Zaragoza, *et. al. J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838 y **8D**, y tetrahidropiran 4-ona comercial. m/z (ES+) $M+1=392$; HPLC $t_R=0.19$ min; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.72 (dd, $J=7.63, 4.58$ Hz, 1H) 1.25 (t, $J=4.88$ Hz, 1H) 1.30-1.40 (m, 1H) 1.41-1.50 (m, 1H) 1.51-1.69 (m, 7H) 1.70-1.85 (m, 4H) 2.30-2.85 (m, 10H) 3.37 (t, $J=11.60$ Hz, 4H) 3.45-3.57 (m, 1H) 3.64 (br. s., 2H) 3.71-3.83 (m, 1H) 4.03 (dd, $J=10.99, 3.66$ Hz, 4H).

Ejemplo 25

[6-(2-Benciloxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona

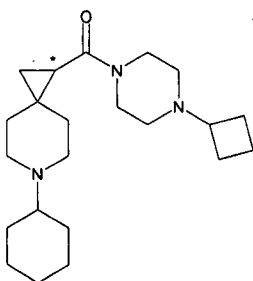
68



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 16 usando **16F** y 2-(benciloxi)acetaldehído comercial. m/z (TOF ES+) $M+1=440$; HPLC $t_R=0.66$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M+H]^+$, 440.3272; encontrado, 440.3275; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.63 (dd, $J=7.93, 3.66$ Hz, 1H) 0.96 (t, $J=4.58$ Hz, 1H) 1.01-1.11 (m, 1H) 1.12-1.25 (m, 4H) 1.27-1.36 (m, 1H) 1.37-1.48 (m, 3H) 1.56 (d, $J=11.60$ Hz, 1H) 1.67-1.80 (m, 5H) 2.18-2.29 (m, 2H) 2.29-2.41 (m, 2H) 2.42-2.55 (m, 7H, en DMSO) 2.55-2.63 (m, 1H) 3.50-3.65 (m, 5H) 4.46 (s, 2H) 7.23-7.39 (m, 5H).

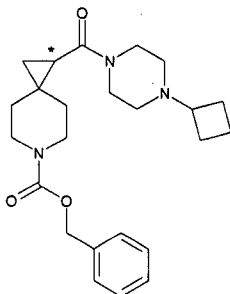
Ejemplo 26

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona, único enantiómero



Nota: *indica un único enantiómero de estereoquímica desconocida.

26A. Éster bencílico del ácido 1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico, único enantiómero.

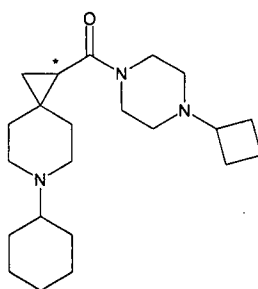


Nota: *indica un único enantiómero de estereoquímica desconocida.

Se preparó éster bencílico del ácido 1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico, que se preparó a partir de **16D** y **8D** de acuerdo con el proceso utilizado en la preparación de **16E**. Se separó el material (1,566 g) en sus enantiómeros individuales en un instrumento de cromatografía de fluidos supercríticos Berger

Instruments MultiGram II usando las condiciones siguientes: columna de 21 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 50.0 mL/min, (MeOH que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 35:65, UV-220 nm. A **26A** se le eliminó el solvente a presión reducida y se colocó en alto vacío para dar 429 mg de **26A** como un sólido blanco (40%). *m/z* (ES+) *M*+1=412; HPLC *t_R*=1.86 min; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.78 (dd, *J*=7.93, 4.27 Hz, 1H) 1.22-1.37 (m, 2H) 1.38-1.47 (m, 1H) 1.52-1.65 (m, 3H) 1.65-1.79 (m, 2H) 1.81-1.93 (m, 2H) 1.99-2.09 (m, 2H) 2.11-2.27 (m, 2H) 2.31-2.48 (m, 2H) 2.73 (dq, *J*=7.93, 7.73 Hz, 1H) 3.26-3.34 (m, 1H) 3.34-3.42 (m, 1H) 3.50 (br. s., 1H) 3.62 (br. s., 3H) 3.67-3.85 (m, 2H) 5.14 (s, 2H) 7.28-7.38 (m, 5H); análisis de SFC quiral analítico del objetivo final >99%ee, *t_R*=3.70 min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (MeOH que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 35:65, detección UV-DAD y MS.

26B. (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona, único enantiómero

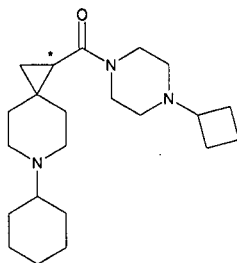


A **26A** (250 mg, 0.61 mmol) se le agregó MeOH (3 mL), ciclohexanona (0.252 mL, 2.43 mmol) y Pd/C (12.93 mg, 0.01 mmol), y se acopló un globo de H₂ (exceso) a la reacción. Después de agitar durante toda la noche la reacción se filtró, se eliminó el solvente y se le realizó una cromatografía en 40 g de sílice DCM hasta 5% de (NH₃ 7 N/MeOH)/DCM. Se tomó la parte media de las fracciones y el solvente se eliminó a presión reducida. El material se colocó en alto vacío a 50 °C durante toda la noche para dar 121 mg de **26B** como un sólido blanco (55%). *m/z* (ES+) *M*+1= 360; HPLC *t_R*=0.25 min; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.69 (dd, *J*=7.63, 4.58 Hz, 1H) 1.02-1.15 (m, 1H) 1.16-1.30 (m, 5H) 1.31-1.46 (m, 2H) 1.50-1.94 (m, 12H) 1.99-2.08 (m, 2H) 2.15-2.23 (m, 1H) 2.24-2.37 (m, 3H) 2.37-2.43 (m, 1H) 2.43-2.50 (m, 1H) 2.55 (br. s., 2H) 2.62-2.79 (m, 2H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.64 (br. s., 2H) 3.70-3.82 (m, 1H); análisis de SFC quiral analítico del objetivo final >99%ee, *t_R*=5.57 min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (MeOH que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 15:85, detección UV-DAD y MS.

Ejemplo 27

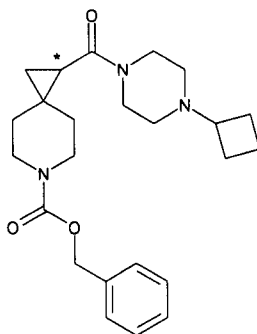
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona, único enantiómero

70



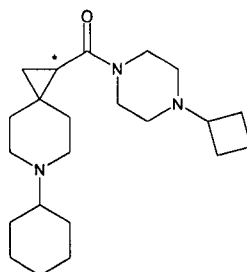
Nota: *indica un único enantiómero de estereoquímica desconocida.

27A. Éster bencílico del ácido 1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico, único enantiómero.



Se recogió **27A** como parte de las separaciones de SFC para **26A** y posteriormente se le realizó una cromatografía en 40 g de sílice eluyendo con DCM hasta 7.5% de MeOH/DCM. Al producto purificado se le eliminó el solvente a presión reducida para dar 436 mg de **27A** como un sólido blanco (41%). m/z (ES+) $M+1=412$; HPLC $t_R=1.83$ min; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.78 (dd, $J=7.63, 4.58$ Hz, 1H) 1.23-1.36 (m, 2H) 1.37-1.47 (m, 1H) 1.51-1.66 (m, 3H) 1.67-1.79 (m, 2H) 1.81-1.93 (m, 2H) 1.98-2.09 (m, 2H) 2.12-2.26 (m, 2H) 2.31-2.48 (m, 2H) 2.72 (qd, $J=7.83, 7.63$ Hz, 1H) 3.25-3.34 (m, 1H) 3.34-3.42 (m, 1H) 3.50 (br. s., 1H) 3.62 (br. s., 3H) 3.67-3.84 (m, 2H) 5.14 (s, 2H) 7.28-7.39 (m, 5H); análisis SFC quiral analítico del objetivo final >99% ee, $t_R=5.35$ min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (MeOH que contenía 0.5% de dimetiletilamina): CO_2 supercrítico 35:65, detección UV-DAD y MS.

27B. (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona, único enantiómero

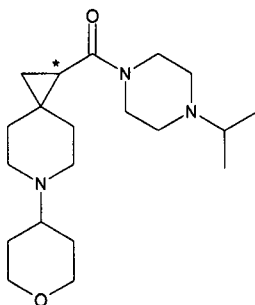


Se preparó **27B** según se describe para **26B** usando **27A** y ciclohexanona comercial. m/z (ES+) $M+1=360$; HPLC $t_R=0.32$ min; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.69 (dd, $J=7.63, 4.58$ Hz, 1H) 1.03-1.15 (m, 1H) 1.16-1.30 (m, 5H) 1.32-1.47 (m, 2H) 1.51-1.94 (m, 12H)

1.98-2.09 (m, 2H) 2.16-2.23 (m, 1H) 2.24-2.37 (m, 3H) 2.37-2.43 (m, 1H) 2.43-2.50 (m, 1H) 2.51-2.61 (m, 2H) 2.63-2.78 (m, 2H) 3.47-3.57 (m, 1H) 3.64 (br. s., 2H) 3.71-3.81 (m, 1H); análisis SFC quiral analítico del objetivo final >99%ee, t_R =6.41 min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (MeOH que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 15:85, detección UV-DAD y MS.

Ejemplo 28

(4-Isopropilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona, único enantiómero

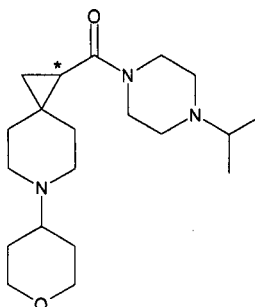


Nota: *indica un único enantiómero de estereoquímica desconocida.

Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 26 usando **16D**, 1-isopropilpiperazina comercial y tetrahidropiran-4-ona comercial. m/z (ES⁺) $M+1$ = 350; HPLC t_R =0.17 min.; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.71 (dd, J =7.93, 4.27 Hz, 1H) 1.04 (d, J =6.71 Hz, 6 H) 1.24 (t, J =4.88 Hz, 1 H) 1.32-1.41 (m, 1H) 1.41-1.49 (m, 1H) 1.54-1.67 (m, 4H) 1.67-1.79 (m, 3H) 2.35-2.63 (m, 8H) 2.65-2.77 (m, 2H) 3.37 (t, J =11.60 Hz, 2 H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.63 (br. s., 2H) 3.71-3.81 (m, 1H) 4.02 (dd, J =11.29, 3.97 Hz, 2H); análisis SFC quiral analítico del objetivo final >99%ee, t_R =5.11 min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (MeOH que contenía 0.5% de dimetiletilamina):CO₂ supercrítico 15:85, detección UV-DAD y MS.

Ejemplo 29

(4-Isopropilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona, único enantiómero

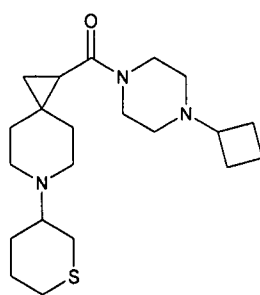


Nota: *indica un único enantiómero de estereoquímica desconocida.

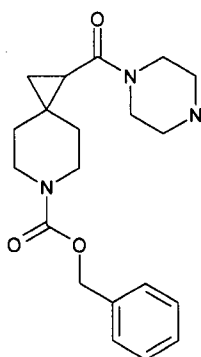
Este compuesto se preparó de acuerdo con el ejemplo 27 usando el enantiómero remanente aislado del ejemplo 28 y tetrahidropiran-4-ona comercial. m/z (ES+) $M+1=350$; HPLC $t_R=0.17$ min.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.71 (dd, $J=7.63$, 4.58 Hz, 1H) 1.04 (d, $J=6.71$ Hz, 6H) 1.24 (t, $J=4.88$ Hz, 1H) 1.33-1.40 (m, 1H) 1.41-1.48 (m, 1H) 1.55-1.67 (m, 4H) 1.67-1.79 (m, 3H) 2.36-2.63 (m, 8H) 2.65-2.75 (m, 2H) 3.37 (t, $J=11.60$ Hz, 2H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.63 (br. s., 2H) 3.71-3.81 (m, 1H) 4.02 (dd, $J=11.29$, 3.97 Hz, 2H); análisis SFC quiral analítico del objetivo final >99% ee, $t_R = 6.95$ min, en una columna de 4.6 x 250 mm ChiralPak AD-H, 5 μ , 2.37 mL/min, (MeOH que contenía 0.5% de dimetiletilamina): CO_2 supercrítico 15:85, detección UV-DAD y MS.

Ejemplo 30

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrotiopiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona



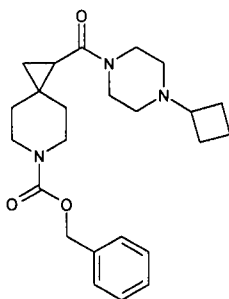
30A. Éster bencílico del ácido (1-piperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico.



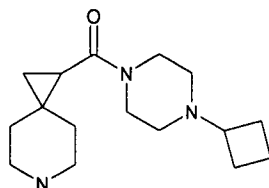
A **1D** (6.50 g, 14.21 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó TFA (50 mL). Después de agitar a TA 1 h, el solvente se eliminó a presión reducida y el aceite se colocó en alto vacío durante 2 h. El aceite se particionó entre EtOAc/ NaHCO_3 y la capa orgánica se lavó 2x con NaHCO_3 y 2x con NaCl, se secó sobre Na_2SO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida para dar una goma amarilla. Ésta se disolvió en 20 mL de DCM, se filtró a través de un filtro de 0.45 μm y al filtrado se le eliminó el solvente a presión reducida y se colocó en alto vacío para dar 3.305 g de **30A** como una goma amarilla. Se obtuvo una segunda tanda de material agregando K_2CO_3 sólido a la capa acuosa y se extrajo con DCM 5X. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , el solvente se eliminó a presión reducida y el material se colocó en alto vacío para dar 1.944 g de **30A** como una goma transparente (103%). m/z (ES+) $M+1=358$; HPLC $t_R=4.23$ min; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.80 (dd, $J=7.63$, 4.58

Hz, 1 H) 1.31 (t, $J=4.58$ Hz, 2 H) 1.38-1.48 (m, 1 H) 1.52-1.69 (m, 3 H) 2.41 (br. s., 1 H) 2.76-2.92 (m, 3 H) 2.95 (br. s., 1 H) 3.25-3.33 (m, 1 H) 3.33-3.42 (m, 1 H) 3.51-3.81 (m, 6 H) 5.14 (s, 2 H) 7.28-7.40 (m, 5 H).

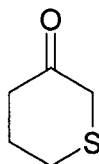
30B. Éster bencílico del ácido 1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico



A **30A** (3.30 g, 9.23 mmol) se le agregó DCE (50 mL) y ciclobutanona (1.035 mL, 13.85 mmol). La mezcla se agitó 25 min, se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.446 g, 11.54 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se detuvo con 20 mL de NaOH 1 N seguido de 3 mL de NaOH al 50% y se agitó durante 1 h. Se le agregó Et₂O (50 mL) y se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó 1X con NaHCO₃ y 1X con NaCl y se dejó aparte. Las capas acuosas combinadas se lavaron 2X con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, el solvente se eliminó a presión reducida y la goma amarilla se colocó en alto vacío. La goma se disolvió en Et₂O (25 mL) mediante calentamiento y el material se dejó en reposo a TA. Después de 4 h a TA el sobrenadante decantó y los sólidos se lavaron con una pequeña cantidad de Et₂O. Al sobrenadante se le eliminó el solvente y se colocó en alto vacío para dar 1.2 g de material crudo. Los sólidos aislados también se colocaron en alto vacío. Se realizó una cromatografía del material crudo en 20 g de sílice eluyendo con EtOAc hasta que se eliminaron las impurezas. El producto se eluyó lavando con 10% de MeOH/EtOAc seguido de 15% de MeOH/EtOAc. Las fracciones purificadas combinadas se mezclaron con los sólidos del paso de Et₂O y el solvente se eliminó a presión reducida. El material se colocó en alto vacío durante toda la noche para dar 3.29 g de **30B** como una goma de color amarillo pálido (87%). m/z (ES⁺) $M+1=412$; HPLC $t_R=1.78$ min.; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.78 (dd, $J=7.93, 4.88$ Hz, 1H) 1.28-1.37 (m, 2H) 1.37-1.47 (m, 1H) 1.52-1.67 (m, 3H) 1.67-1.78 (m, 2H) 1.82-1.93 (m, 2H) 2.00-2.09 (m, 2H) 2.13-2.25 (m, 2H) 2.32-2.39 (m, 1H) 2.39-2.47 (m, 1H) 2.68-2.78 (m, 1H) 3.26-3.34 (m, 1H) 3.35-3.42 (m, 1H) 3.50 (br. s., 1H) 3.62 (br. s., 3H) 3.68-3.85 (m, 2H) 5.14 (s, 2H) 7.28-7.39 (m, 5H).

30C. (6-Azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-metanona.

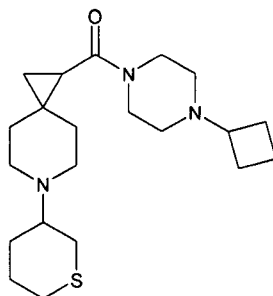
A **30B** (de los 2 lotes combinados) (5.18 g, 12.59 mmol) en MeOH (50 mL) se le agregó 5% de Pd/C (0.536 g, 0.25 mmol) y se le acopló un globo de hidrógeno y la reacción se agitó durante toda la noche. El catalizador se separó por filtración, el solvente se eliminó a presión reducida y el sólido blanco se colocó en alto vacío para dar 3.416 g de **30C** como un sólido blanco (98%). m/z (ES+) $M+1=278$; HPLC $t_R=0.32$ min.; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.72 (dd, $J=7.63, 4.58$ Hz, 1H) 1.25 (t, $J=4.88$ Hz, 1H) 1.27-1.34 (m, 1H) 1.35-1.42 (m, 1H) 1.52-1.65 (m, 3H) 1.65-1.81 (m, 3H) 1.82-1.95 (m, 2H) 1.99-2.09 (m, 2H) 2.14-2.22 (m, 1H) 2.22-2.31 (m, 1H) 2.32-2.40 (m, 1H) 2.40-2.48 (m, 1H) 2.73 (quin, $J=7.93$ Hz, 1H) 2.77-2.84 (m, 2H) 2.84-2.97 (m, $J=12.05, 12.05, 11.90, 11.60$ Hz, 2H) 3.44-3.55 (m, 1H) 3.58-3.72 (m, 2H) 3.73-3.86 (m, 1H).

30D. Dihidrotiopiran-3-ona

A una solución de cloruro de oxalilo enfriada a -78°C (4.07 mL, 46.53 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó lentamente mediante una jeringa DMSO (6.60 mL, 93.06 mmol) en 20 mL de DCM. Esta solución se agitó en frío durante 15 min y se le agregó una solución de tetrahydro-2H-tiopiran-3-ol comercial (5.00 g, 42.30 mmol) en 5 mL de DCM. La reacción se tornó turbia y se agitó en frío durante 15 min. A esta mezcla se le agregó TEA (29.5 mL, 211.51 mmol) y se permitió que la reacción alcanzara la TA. Después de 1 h, la reacción se vertió en un embudo de filtración de 600 mL que contenía gel de sílice y se eluyó con DCM. Al producto semipuro se le eliminó el solvente a presión reducida y al material resultante se le realizó una cromatografía en columna de 120 g de gel de sílice, eluyendo con DCM. Se combinaron las fracciones purificadas y se les eliminó el solvente a presión reducida. El material se colocó en alto vacío 1 h para dar 2.211 g de **30D** como un aceite amarillo (45%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.39-2.50 (m, 4H) 2.79 (t, 2H) 3.21 (s, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 28.62, 33.46, 38.71, 41.91, 203.87.

30E. (4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrotiopiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

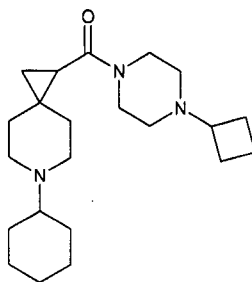
75



A **30C** (200 mg, 0.72 mmol) se le agregó **30D** (126 mg, 1.08 mmol), DCE (1.00 mL) y por último triacetoxiborohidruro de sodio (229 mg, 1.08 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante toda la noche. La reacción se detuvo con NaHCO_3 y se separó la capa acuosa. A la capa orgánica se le eliminó el solvente y se purificó mediante cromatografía en fase reversa en una columna de 30 mm X 100 mm, 5 μ Gemini C18 a pH 10 [NH_4HCO_3] con ACN/ H_2O como fase móvil. El flujo del solvente fue de 50 ml/min, y el gradiente se corrió desde 5 hasta 95% de ACN en 10 min. Se recogieron las fracciones mediante detección MS y se les eliminó el solvente usando un rotavapor Genevac Serie II. Los sólidos resultantes se redisolvieron en ACN/ H_2O y se liofilizaron para obtener 272 mg de **30E** como un sólido blanco (74%). m/z (TOF ES+) $M+1=378$; HPLC $t_R=0.15$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 378.2574; encontrado, 378.2574; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.62 (dd, $J=7.93, 3.66$ Hz, 1H) 0.96 (t, $J=4.27$ Hz, 1H) 1.25-1.33 (m, 1H) 1.34-1.47 (m, 4H) 1.55-1.68 (m, 3H) 1.71-1.85 (m, 4H) 1.89-1.99 (m, 2H) 2.03-2.15 (m, 2H) 2.15-2.27 (m, 2H) 2.28-2.46 (m, 4H) 2.51-2.64 (m, 6H) 2.65-2.75 (m, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.49-3.67 (m, 3H).

Ejemplo 31

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona

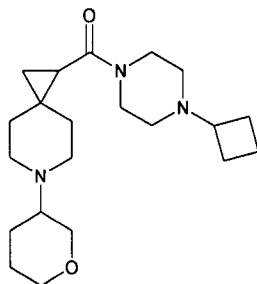


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo **30** usando **30C** y ciclohexanona comercial. m/z (ES+) $M+1=360$; HPLC $t_R=0.36$ min.; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.62 (dd, $J=7.63, 3.97$ Hz, 1H) 0.96 (t, $J=4.58$ Hz, 1H) 1.05 (d, $J=8.54$ Hz, 1H) 1.11-1.25 (m, 4H) 1.26-1.35 (m, 1H) 1.35-1.47 (m, 3H) 1.50-1.85 (m, 10H) 1.89-2.00 (m, 2H) 2.01-2.10 (m, 1H) 2.14-2.28 (m, 3H) 2.29-2.46 (m, 3H) 2.51-2.56 (m, 2H) 2.65-2.75 (m, 1H) 3.29-3.38 (m, 1H) 3.51-3.64 (m, 3H).

Ejemplo 32

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

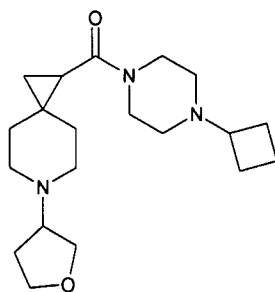
76



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 30 usando 30C y dihidropiran-3-ona, que se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos por Brown, H.C., et al. *J. Org. Chem.* **1985**; 50(10), 1577-1582 y en U.S. Patent N° 4,410,354. m/z (TOF ES+) $M+1 = 362$; HPLC $t_R = 0.12$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{21}H_{35}N_3O_2$ $[M+H]^+$, 362.2802; encontrado, 362.2794; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.62 (dd, $J=7.93$, 3.66 Hz, 1H) 0.96 (t, $J=4.58$ Hz, 1H) 1.24-1.33 (m, 1H) 1.34-1.53 (m, 5H) 1.55-1.69 (m, 3H) 1.70-1.83 (m, 3H) 1.84-1.90 (m, 1H) 1.91-2.01 (m, 2H) 2.01-2.13 (m, 1H) 2.14-2.28 (m, 2H) 2.29-2.41 (m, 3H) 2.40-2.47 (m, 1H) 2.55 (br. s., 2H) 2.65-2.78 (m, 1H) 3.09-3.21 (m, 2H) 3.29-3.40 (m, 1H) 3.47-3.64 (m, 3H) 3.71 (d, $J=11.60$ Hz, 1H) 3.78-3.89 (m, 1H).

Ejemplo 33

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrofuran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

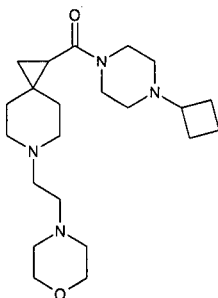


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 30 usando 30C y dihidrofuran-3(2H)-ona comercial. m/z (TOF ES+) $M+1 = 348$; HPLC $t_R = 0.11$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{20}H_{33}N_3O_2$ $[M+H]^+$, 348.2646; encontrado, 348.2644; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.64 (dd, $J=7.32$, 3.66 Hz, 1H) 0.97 (t, $J=4.58$ Hz, 1H) 1.27-1.38 (m, 1H) 1.38-1.52 (m, 3H) 1.57-1.74 (m, 3H) 1.74-1.85 (m, 3H) 1.91-2.01 (m, 3H) 2.04-2.12 (m, 1H) 2.12-2.30 (m, 3H) 2.36 (br. s., 3H) 2.42-2.48 (m, 1H) 2.65-2.74 (m, 1H) 2.82-2.92 (m, 1H) 3.30-3.39 (m, 1H) 3.40-3.47 (m, 1H) 3.49-3.57 (m, 1H) 3.57-3.67 (m, 3H) 3.75 (t, $J=7.93$ Hz, 2H).

Ejemplo 34

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(2-morfolin-4-iletíl)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

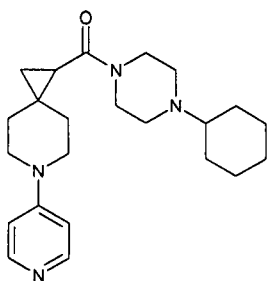
77



A **30C** (100 mg, 0.36 mmol) se le agregó clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina (73.8 mg, 0.40 mmol), THF (1.0 mL) y por último TEA (0.126 mL, 0.90 mmol). La reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h luego a 50 °C durante 2 h después de lo cual se agregó TBAI (13.32 mg, 0.04 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante toda la noche. A esta mezcla se le agregó DMF (1 mL) y la reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 15 min. La reacción se enfrió hasta TA y los cristales resultantes se separaron por filtración y al filtrado se le eliminó el solvente a presión reducida y se colocó en alto vacío. El filtrado se purificó por cromatografía en fase reversa en una columna de 30 mm X 100 mm, 5 μ Gemini C18 a pH 10 [NH₄HCO₃] con ACN/H₂O como fase móvil. El flujo del solvente fue de 50 ml/min y el gradiente se corrió desde 5 hasta 95% de ACN en 10 min. Se recogieron las fracciones mediante detección MS y se les eliminó el solvente usando un rotavapor Genevac Serie II. Los sólidos resultantes se redisolviaron en ACN/H₂O y se liofilizaron para dar 9.2 mg del compuesto del título como un sólido blanco (6.5%). *m/z* (TOF ES+) *M*+1=391; HPLC *t_R*=0.11 min, HRMS (TOF ES+) *m/z* calculado para C₂₂H₃₈N₄O₂ [*M* +H]⁺, 391.3068; encontrado, 391.3066; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.63 (dd, *J*=7.93, 3.66 Hz, 1H) 0.96 (t, *J*=4.58 Hz, 1H) 1.27-1.36 (m, 1H) 1.37-1.49 (m, 3H) 1.57-1.68 (m, 2H) 1.72-1.85 (m, 3H) 1.90-2.01 (m, 2H) 2.03-2.12 (m, 1H) 2.15-2.28 (m, 3H) 2.30-2.45 (m, 10 H) 2.65-2.75 (m, 1H) 3.22-3.39 (m, 4H, bajo el pico de agua) 3.49-3.57 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 2 H).

Ejemplo 35

(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-piridin-4-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona

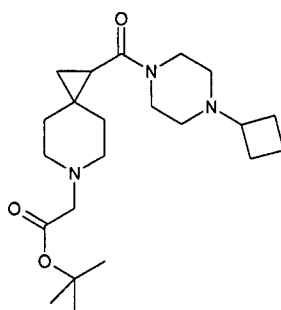


A **16F** (100 mg, 0.33 mmol) se le agregó clorhidrato de 4-cloropiridina (49.1 mg, 0.33 mmol), K₂CO₃ (113 mg, 0.82 mmol) y DMSO (2 mL). La reacción se selló y se colocó en un baño a 90 °C durante toda la noche. A la reacción se le agregó EtOAc/ NaCl y la capa orgánica se lavó 2X con NaCl ac., se lavó 2X con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y el solvente se eliminó a presión reducida. El material se purificó en 12 g de gel de sílice eluyendo con DCM hasta 10% de (NH₃ 7 N/MeOH)/DCM en 11 min, 30

mL/min. A las fracciones purificadas combinadas se les eliminó el solvente y se colocaron en alto vacío a 50 °C durante toda la noche para dar 32.8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (26%). m/z (ES+) $M+1=383$; HPLC $t_R=0.65$ min.; m/z (TOF ES+) $M+1=383$; HPLC $t_R=0.27$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{23}H_{34}N_4O$ $[M+H]^+$, 383.2805; encontrado, 383.2806; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.83 (dd, $J=7.93, 4.27$ Hz, 1H) 1.03-1.29 (m, 4H) 1.35 (t, $J=4.58$ Hz, 1H) 1.42-1.50 (m, 1H) 1.52-1.65 (m, 3H) 1.66-1.75 (m, 3H) 1.75-1.87 (m, 4H) 2.21-2.31 (m, 1H) 2.40-2.52 (m, 2H) 2.53-2.67 (m, 2H) 3.21-3.29 (m, 1H) 3.30-3.38 (m, 1H) 3.39-3.46 (m, 1H) 3.47-3.56 (m, 2H) 3.60 (br. s., 2H) 3.69-3.79 (m, 1H) 6.66 (d, $J=6.10$ Hz, 2H) 8.25 (d, $J=6.10$ Hz, 2H).

Ejemplo 36

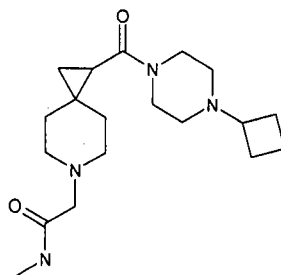
Éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-acético



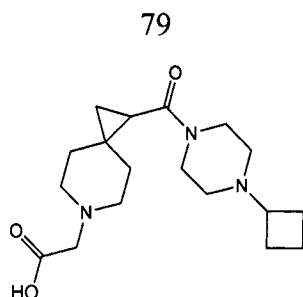
A **30C** (200 mg, 0.72 mmol) en THF (2.0 mL) se le agregó TEA (0.111 mL, 0.79 mmol) y 2-bromoacetato de *tert*-butilo (0.112 mL, 0.76 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el material se colocó en alto vacío durante toda la noche. Al material se le realizó una cromatografía en 40 g de sílice con 0-20% de MeOH/DCM. A las fracciones purificadas combinadas se les eliminó el solvente a presión reducida para dar 248 mg del compuesto del título como un sólido blanco (88%). m/z (ES+) $M+1=392$; HPLC $t_R=2.07$ min (15 min corrida); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.71 (dd, $J=7.63, 4.58$ Hz, 1H) 1.24 (t, $J=4.88$ Hz, 1H) 1.34 (br. s., 1H) 1.37-1.49 (m, 9H) 1.53-1.61 (m, 2H) 1.63-1.82 (m, 4H) 1.82-1.95 (m, 2H) 1.97-2.09 (m, 2H) 2.10-2.19 (m, 1H) 2.20-2.30 (m, 1H) 2.32-2.47 (m, 3H) 2.47-2.56 (m, 1H) 2.57-2.68 (m, 1H) 2.67-2.79 (m, 2H) 3.12 (s, 2H) 3.40-3.50 (m, 1H) 3.55-3.64 (m, 1H) 3.64-3.72 (m, 1H) 3.76-3.87 (m, 1H).

Ejemplo 37

2-[1-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-N-metilacetamida

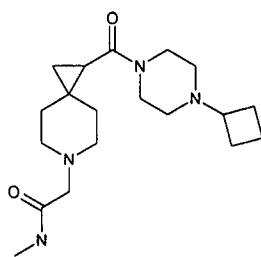


37A. Ácido [1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-acético.



Al ejemplo **36** (231 mg, 0.59 mmol) en ácido acético (5 mL) se le burbujeó HCl gaseoso (exceso) y la reacción se dejó en agitación a TA durante 1 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se colocó en alto vacío a 50 °C para dar 247 mg de **37A** (125%). *m/z* (TOF ES+) $M+1=333$; HPLC $t_R=0.12$ min.

37B. 2-[1-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-N-metilacetamida.

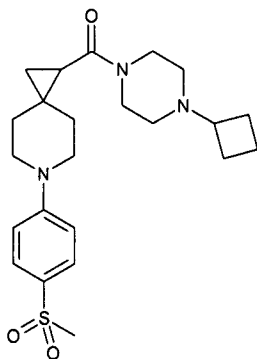


A **37A** (112 mg, 0.27 mmol) se le agregó SOCl_2 (2.00 mL, 27.40 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a TA. Después de 1.5 h a la reacción se le eliminó el solvente y la espuma amarilla se colocó en alto vacío durante 1 h. A ésta se le agregó metilamina 2.0 M en THF (5.00 mL, 10.00 mmol) y la reacción se agitó durante 10 min. A la reacción se le eliminó el solvente a presión reducida y se colocó en alto vacío durante toda la noche. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase reversa en una columna de 30 mm X 100 mm, 5 μ Gemini C18 a pH 10 [NH_4HCO_3] con ACN/ H_2O como fase móvil. El flujo del solvente fue de 50 ml/min y el gradiente se corrió desde 5 hasta 95% de ACN en 10 min. Se recogieron las fracciones mediante detección MS y se les eliminó el solvente usando un rotavapor Genevac Serie II. Los sólidos resultantes se redisolvieron en ACN/ H_2O y se liofilizaron para dar 51 mg de **37B** como un sólido blanco (53%). *m/z* (TOF ES+) $M+1=349$; HPLC $t_R=0.11$ min, HRMS (TOF ES+) *m/z* calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$ [$M+H$] $^+$, 349.2598; encontrado, 349.2596; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.65 (dd, $J=7.32, 3.66$ Hz, 1H) 0.92-1.01 (m, 1H) 1.37 (br. s., 1H) 1.47 (d, $J=3.66$ Hz, 3H) 1.57-1.70 (m, 2H) 1.72-1.86 (m, 3H) 1.90-2.02 (m, 2H) 2.08 (br. s., 1H) 2.15-2.30 (m, 3H) 2.35 (br. s., 2H) 2.44 (br. s., 2H) 2.61 (d, $J=4.88$ Hz, 3H) 2.65-2.76 (m, $J=7.93, 7.63, 7.48, 7.48$ Hz, 1H) 2.87 (s, 2H) 3.31-3.40 (m, 1H) 3.47-3.68 (m, 3H) 7.61 (br. s., 1H).

Ejemplo 38

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metanosulfonylphenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

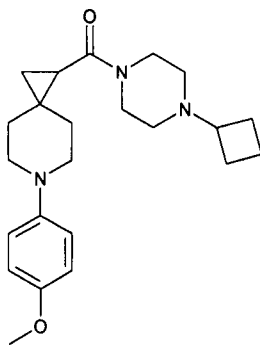
80



A 4-fluorotioanisol (2.00 mL, 16.41 mmol) en acetona (20 mL) a 0 °C se le agregó H₂O₂ 30% (2.108 mL, 24.62 mmol) y la reacción se agitó en frío hasta que el hielo se fundió. Después de que la reacción se agitó durante otra noche más se le agregó H₂O₂ al 30% (2.108 mL, 24.62 mmol) a la reacción a TA y la reacción se agitó durante 24 h. El solvente se eliminó a presión reducida usando un baño a TA y el material se colocó en alto vacío, (2.54 g, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.06 (s, 3H) 7.14-7.34 (m, 2H, en CHCl₃) 7.88-8.10 (m, 2H). El material crudo se combinó con **28C** de acuerdo con el ejemplo **33** para dar el compuesto del título como un sólido blanco. *m/z* (TOF ES+) *M*+1=432; HPLC *t_R*=5.74 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.77 (dd, *J*=7.63, 3.97 Hz, 1H) 1.07 (t, *J*=4.58 Hz, 1H) 1.39-1.48 (m, 1H) 1.48-1.67 (m, 5H) 1.70-1.84 (m, 2H) 1.87-1.98 (m, 3H) 2.08-2.24 (m, 3H) 2.25-2.35 (m, 1H) 2.66 (quin, *J*= 7.63 Hz, 1H) 3.08 (s, 3H) 3.23-3.32 (m, 1H, en H₂O) 3.32-3.43 (m, 2H) 3.43-3.47 (m, 2H) 3.47-3.60 (m, 2H) 3.60-3.69 (m, 1H) 7.07 (d, *J*=9.16 Hz, 2H) 7.65 (d, *J*=9.16 Hz, 2H).

Ejemplo 39

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metoxifenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

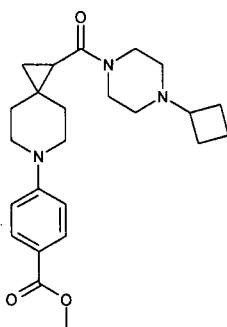


A **30C** (100 mg, 0.36 mmol) se le agregó trans-diclorobis(tri-*o*-tolil-fosfina)paladio (II) (28.3 mg, 0.04 mmol), tolueno (1.5 mL), 1-bromo-4-metoxibenceno (0.068 mL, 0.54 mmol) y litio bis(trimetilsilil)amida (1 M en tolueno) (0.433 mL, 0.43 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, se enfrió hasta TA y se agitó durante toda la noche. El solvente se eliminó a presión reducida y el material crudo se colocó en alto vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase reversa en una columna de 30 mm X 100 mm, 5 μ Gemini C18 a pH 10 [NH₄HCO₃] con ACN/H₂O como fase móvil. El flujo del solvente fue de 50 ml/min y el gradiente se corrió desde 5 hasta 95% de ACN en 10 min. Se recogieron las fracciones mediante detección MS y se les eliminó el solvente usando un rotavapor Genevac Serie II.

Los sólidos resultantes se redisolviéron en ACN/H₂O y se liofilizaron para dar 74.6 mg del compuesto del título como un sólido blanco (54%). *m/z* (TOF ES+) *M*+1=384; HPLC *t_R*=1.73 min; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.72 (dd, *J*=7.63, 3.97 Hz, 1 H) 1.05 (t, *J*=4.58 Hz, 1 H) 1.42- 1.52 (m, 1H) 1.53-1.68 (m, 5H) 1.71-1.83 (m, 2H) 1.84-1.89 (m, 1H) 1.90-1.99 (m, 2H) 2.05- 2.13 (m, 1H) 2.14-2.27 (m, 2H) 2.28-2.38 (m, 1H) 2.61-2.72 (m, 1H) 2.83-2.93 (m, 1H) 2.92 -3.00 (m, 1H) 3.01-3.12 (m, 2H) 3.33-3.42 (m, 1H) 3.49-3.65 (m, 3H) 3.68 (s, 3H) 6.80 (d, *J*= 9.16 Hz, 2H) 6.89 (d, *J*=9.16 Hz, 2H).

Ejemplo 40

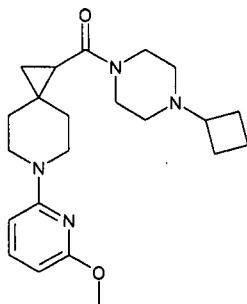
Éster metílico del ácido 4-[1-(4-ciclobutílpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-benzoico



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 39 usando **30C** y 4-bromobenzoato de metilo comercial. *m/z* (TOF ES+) *M*+1=412; HPLC *t_R*=7.84 min.; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.76 (dd, *J*=7.93, 4.27 Hz, 1H) 1.07 (t, *J*=4.58 Hz, 0H) 1.39-1.48 (m, 0H) 1.48-1.67 (m, 5H) 1.69-1.82 (m, 2H) 1.87-1.99 (m, 3H) 2.05-2.17 (m, 2H) 2.17-2.25 (m, 1H) 2.26-2.34 (m, 1H) 2.65 (quin, *J*=7.63 Hz, 1H) 3.22 - 3.34 (m, 3H, en H₂O) 3.34-3.47 (m, 4H) 3.48-3.67 (m, 3H) 3.77 (s, 3H) 6.97 (d, *J*=9.16 Hz, 2H) 7.76 (d, *J*=9.16 Hz, 2H).

Ejemplo 41

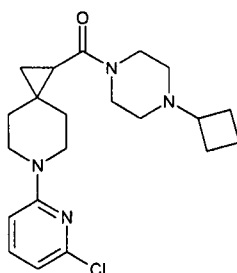
(4-Ciclobutílpiperazin-1-il)-[6-(6-metoxipiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 35 usando **30C** y 2-cloro-6-metoxipiridina comercial. *m/z* (TOF ES+) *M*+1=385; HPLC *t_R*=6.64 min.; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.75 (dd, *J*=7.63, 3.97 Hz, 1H) 1.07 (t, *J*=4.58 Hz, 1H) 1.36-1.43 (m, 1H) 1.44-1.68 (m, 5H) 1.70-1.82 (m, 2H) 1.86-1.99 (m, 3H) 2.04-2.26 (m, 3H) 2.31 (br. s., 1 H) 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 1H) 3.34-3.42 (m, 2H) 3.43-3.68 (m, 7H) 3.75 (s, 3H) 5.99 (d, *J*=7.32 Hz, 1H) 6.31 (d, *J*=7.93 Hz, 1H).

Ejemplo 42

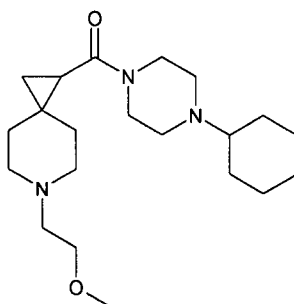
[6-(6-Cloropiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-ciclobutilpiperazin-1-il)-metanona



Este ejemplo se aisló de la preparación del ejemplo 41. m/z (TOF ES+) $M+1=389$; HPLC $t_R=8.35$ min; no se llevó a cabo 1H NMR.

Ejemplo 43

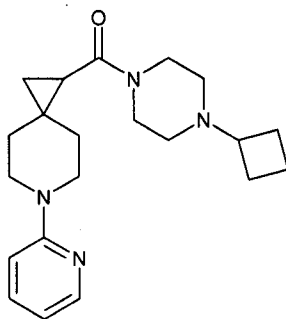
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(2-metoxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona



A **30F** (100 mg, 0.33 mmol), se le agregó K_2CO_3 (90 mg, 0.65 mmol), LiI (8.76 mg, 0.07 mmol), ACN (2.0 mL) y 1-bromo-2-metoxietano (0.031 mL, 0.33 mmol). Después de agitar la mezcla a TA durante toda la noche, se le agregó EtOAc, las sales se filtraron y al filtrado se le eliminó el solvente a presión reducida. El material se purificó en 12 g de gel de sílice eluyendo con DCM hasta 20% de $(NH_3$ 7 N/MeOH)/DCM en 11 min, 30 mL/min. Al producto semipuro se le eliminó el solvente y se colocó en alto vacío. La muestra se disolvió en HCl 1.25 M en MeOH, después se purgó y se colocó en alto vacío a 50 °C. Los sólidos se trituraron con Et_2O , se filtraron y se colocaron en alto vacío. El material semipuro se purificó posteriormente mediante cromatografía en fase reversa en una columna de 30 mm X 100 mm, 5 μ Gemini C18 a pH 10 $[NH_4HCO_3]$ con ACN/ H_2O como fase móvil. El flujo del solvente fue de 50 ml/min, y el gradiente se corrió desde 5 hasta 95% de ACN en 10 min. Se recogieron las fracciones mediante detección MS y se les eliminó el solvente usando un rotavapor Genevac Serie II. Los sólidos resultantes se redisolvieron en ACN/ H_2O y se liofilizaron para dar 17.1 mg del compuesto del título como un sólido blanco (14%). m/z (TOF ES+) $M+1=364$; HPLC $t_R=0.20$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{21}H_{37}N_3O_2$ $[M+H]^+$, 364.2959; encontrado, 364.2955; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.63 (dd, $J=7.93$, 3.66 Hz, 1H) 0.96 (t, $J=4.27$ Hz, 1H) 1.01-1.12 (m, 1H) 1.12-1.26 (m, 5H) 1.27-1.37 (m, 1H) 1.37-1.48 (m, 3H) 1.57 (d, $J=11.60$ Hz, 1H) 1.67-1.80 (m, 5H) 2.25 (br. s., 2H) 2.29-2.39 (m, 2H) 2.40-2.48 (m, 6H) 2.54-2.67 (m, 1H) 3.22 (s, 3H) 3.41 (t, $J=5.80$ Hz, 2H) 3.50-3.66 (m, 3H).

Ejemplo 44

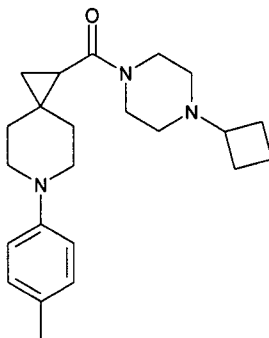
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-piridin-2-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 35 usando 30C y 2-cloropiridina comercial. m/z (TOF ES+) $M+1 = 355$; HPLC $t_R = 0.18$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{21}H_{30}N_4O [M+H]^+$, 355.2492; encontrado, 355.2493; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.75 (dd, $J=7.78, 3.81$ Hz, 1H) 1.06 (d, $J=4.58$ Hz, 1H) 1.38 (ddd, $J=13.20, 7.10, 3.81$ Hz, 1H) 1.43-1.68 (m, 5H) 1.69-1.83 (m, 2 H) 1.86-1.98 (m, 3H) 2.04-2.17 (m, 2H) 2.18-2.25 (m, 1H) 2.27-2.34 (m, 1H) 2.66 (quin, $J=7.55$ Hz, 1H) 3.34-3.67 (m, 8H) 6.58 (dd, $J=7.02, 5.19$ Hz, 1H) 6.81 (d, $J=8.55$ Hz, 1H) 7.49 (ddd, $J=8.70, 7.02, 1.98$ Hz, 1H) 8.08 (dd, $J=4.88, 1.22$ Hz, 1H).

Ejemplo 45

(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-p-tolil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona

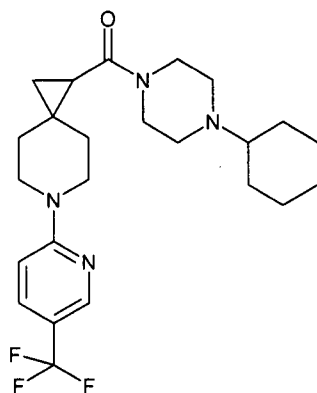


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 39 usando 30C y 4-bromotolueno comercial. m/z (TOF ES+) $M+1=368$; HPLC $t_R=3.03$ min; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.73 (dd, $J=7.78, 3.81$ Hz, 1H) 1.04 (t, 1H) 1.41-1.50 (m, 1H) 1.52-1.66 (m, 5H) 1.70-1.82 (m, 2H) 1.88 (dd, $J=7.93, 5.19$ Hz, 1H) 1.90-1.98 (m, 2H) 2.04-2.12 (m, 1H) 2.13-2.26 (m, 5H) 2.27-2.35 (m, 1H) 2.61-2.72 (m, 1H) 2.91-2.99 (m, 1H) 3.00-3.08 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.33-3.41 (m, 1H) 3.48-3.69 (m, 3H) 6.83 (d, $J=8.54$ Hz, 2H) 7.00 (d, 2H).

Ejemplo 46

(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona

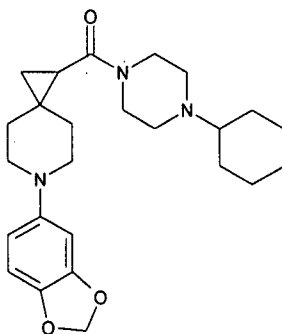
84



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 35 usando **16F** y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina comercial. m/z (ES+) $M+1=451$; HPLC $t_R=4.88$ min.; m/z (TOF ES+) $M+1=451$; HPLC $t_R=1.02$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{24}H_{33}F_3N_4O$ $[M+H]^+$, 451.2679; encontrado, 451.2681; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.84 (dd, $J=7.93$, 4.58 Hz, 1H) 1.02-1.29 (m, 4H) 1.36 (t, $J=4.73$ Hz, 1H) 1.40-1.47 (m, 1H) 1.51-1.58 (m, 2H) 1.59-1.73 (m, 4H) 1.74-1.88 (m, 4H) 2.26 (t, $J=10.68$ Hz, 1H) 2.41-2.52 (m, 2H) 2.53-2.68 (m, 2H) 3.41-3.48 (m, 1H) 3.49-3.56 (m, 1H) 3.57-3.67 (m, 3H) 3.69-3.81 (m, 2H) 3.90-3.99 (m, 1H) 6.64 (d, $J=9.16$ Hz, 1H) 7.60 (dd, $J=9.16$, 2.44 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H).

Ejemplo 47

(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona

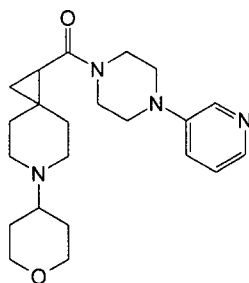


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 39 usando **16F** y 5-bromobenzo[d][1,3]dioxol comercial. m/z (ES+) $M+1=426$; HPLC $t_R=1.29$ min; m/z (TOF ES+) $M+1=426$; HPLC $t_R=0.69$ min, HRMS (TOF ES+) m/z calculado para $C_{25}H_{35}N_3O_3$ $[M+H]^+$, 426.2751; encontrado, 426.2750; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.78(dd, $J=7.93$, 4.58 Hz, 1H) 1.03-1.29 (m, 5H) 1.31 (t, $J=4.73$ Hz, 1H) 1.48-1.52 (m, 1H) 1.55-1.68 (m, 3H) 1.72-1.85 (m, 6H) 2.22-2.31 (m, 1H) 2.41-2.67 (m, 4H) 2.92-2.99 (m, 1H) 3.01-3.09 (m, 2H) 3.11-3.20 (m, 1H) 3.46-3.54 (m, 1H) 3.58-3.69 (m, 2H) 3.72-3.81 (m, 1H) 5.89 (s, 2H) 6.38 (dd, $J=8.39$, 2.29 Hz, 1H) 6.57 (d, $J=2.14$ Hz, 1H) 6.70 (d, $J=8.54$ Hz, 1H).

Ejemplo 48

(4-(Piridin-3-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona

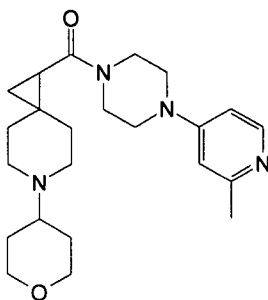
85



A una solución de **8C** (105.3 mg, 0.44 mmol) en DMF (5 mL) se le agregó DIPEA (0.231 mL, 1.32 mmol). La solución se agitó durante 5 min, después se le agregó hexafluorofosfato (V) de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (167 mg, 0.44 mmol), que se puede adquirir de los proveedores corrientes, como, por ejemplo, Aldrich y la mezcla se agitó durante otros 10 min (la solución se tornó naranja amarronado). Se agregó 1-(piridin-3-il)piperazina, 2 HCl (104 mg, 0.44 mmol), que se puede adquirir de los proveedores corrientes, como, por ejemplo, Aldrich y la mezcla de reacción se agitó durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 550 mg del producto crudo que posteriormente se purificó por HPLC MS a pH alto (20-40% de ACN en H₂O y se liofilizó para obtener 88 mg (52%) del compuesto del título (como un sólido blanco) como una base libre. HRMS[M+H]⁺ calc.=385.25980, obs.=385.26017; HPLC *t_R*=1.06 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.76 (dd, *J*=7.81, 4.69 Hz, 1H) 1.28 (t, *J*=4.69 Hz, 1H) 1.36 (br. s, 1H) 1.45 (br. s, 1H) 1.54-1.70 (m, 4H) 1.77 (br. s, 3H) 2.39-2.57 (m, 3H) 2.59 (br. s, 1H) 2.72 (br. s, 1H) 3.06-3.32 (m, 4H) 3.36 (td, *J*=11.82, 1.76 Hz, 2H) 3.66-3.76 (m, 1H) 3.80 (br. s, 2H) 3.85-3.95 (m, 1H) 4.02 (dd, *J*=11.13, 4.10 Hz, 2H) 7.19 (dd, *J*=2.73, 1.95 Hz, 2H) 8.15 (t, *J*= 2.93 Hz, 1H) 8.32 (t, *J*=1.76 Hz, 1H).

Ejemplo 49

(4-(2-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona

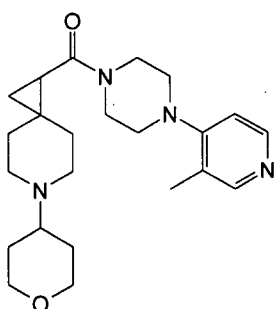


Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 48 con **8C** (105.3 mg, 0.44 mmol) y 1-(2-metilpiridin-4-il)piperazina (78 mg, 0.44 mmol), que se puede adquirir de los proveedores corrientes, como, por ejemplo, Aldrich. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se concentró a presión reducida para dar 392 mg del producto crudo que posteriormente se purificó por HPLC MS a pH alto (20-40% de ACN en H₂O y se liofilizó para obtener 114 mg (65,0 %) del compuesto del título (como un sólido blanco) como una base libre. HRMS[M+H]⁺ calc.= 399.27545, obs.=399.27614; HPLC *t_R* = 0.39 min. ¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.83 (dd, $J=7.81$, 4.30 Hz, 1H) 1.18 (t, $J=4.88$ Hz, 1H) 1.41-1.69 (m, 6H) 1.81 (br. s, 2H) 1.90 (dd, $J=7.81$, 5.08 Hz, 1H) 2.41 (s, 3H) 2.47-2.59 (m, 3H) 2.64 (br. s, 1H) 2.75 (br. s, 1H) 3.34-3.43 (m, 3H) 3.43-3.53 (m, 2H) 3.54-3.63 (m, 1H) 3.65-3.74 (m, 1H) 3.75-3.85 (m, 1H) 3.85-3.93 (m, 2H) 3.96 (dd, $J=11.33$, 4.30 Hz, 2H) 6.72 (dd, $J=6.25$, 2.73 Hz, 1H) 6.76 (d, $J=2.73$ Hz, 1H) 8.03 (d, $J=6.25$ Hz, 1H).

Ejemplo 50

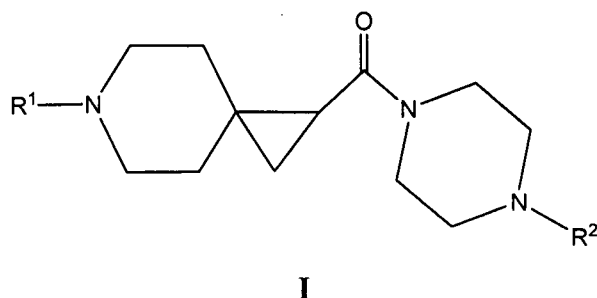
(4-(3-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona



Este ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 48 con **8C** (60 mg, 0,25 mmol) y 1-(3-metilpiridin-4-il)piperazina (44,4 mg, 0,25 mmol), que se puede adquirir de los proveedores corrientes, como, por ejemplo, Aldrich. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y después se concentró a presión reducida para dar 230 mg del producto crudo que se purificó por HPLC MS a pH alto (20-40% de ACN en H₂O) y se liofilizó para obtener 61,9 mg (61,9 %) del compuesto del título (como un sólido blanco) como una base libre. HRMS[M+H]⁺ calc.=399.27545, obs. =399.27601; HPLC t_R =0.40 min. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.77 (dd, $J=8.01$, 4.49 Hz, 1H) 1.29 (t, $J=4.69$ Hz, 1H) 1.36 (br. s, 1H) 1.45 (br. s, 1H) 1.57-1.87 (m, 7H) 2.29 (s, 3H) 2.40-2.58 (m, 3H) 2.66 (br. s, 1H) 2.75 (br. s, 1H) 2.85-3.15 (m, 4H) 3.38 (td, $J=11.82$, 1.76 Hz, 2H) 3.68 (ddd, $J=12.89$, 7.62, 2.93 Hz, 1H) 3.80 (t, $J=4.88$ Hz, 2H) 3.92 (ddd, $J=12.99$, 5.96, 2.93 Hz, 1H) 4.04 (dd, $J=11.33$, 3.91 Hz, 2H) 6.77 (d, $J=5.47$ Hz, 1H) 8.30-8.37 (m, 2H).

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas:



donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R¹ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alquilcarbonilo, carboxi (–C(=O)OH), hidroxilo (–OH), amino, alcóxicarbonilo y alquilsulfonilo; y

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R² está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C₁-C₆alquilo, alcoxi y cicloalquilo;

con la condición de que:

- 1) cuando R² sea un ciclohexilo, R¹ no sea un fenilo sustituido ni sin sustituir;
- 2) cuando R² sea arilo, R² no sea un fenilo sin sustituir; y
- 3) cuando R¹ sea tetrahidropiran-4-ilo y R² sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido no esté sustituido con metilo en la posición orto ni meta, ni sustituido con metoxi en la posición meta.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ es arilo, heteroarilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, arilalquenilo, heterociclo o heterocicloalquilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R¹ es C₆-C₁₄arilo, C₆-C₁₄heteroarilo, (C₆-C₁₄aril)-(C₁-C₆alquilo), C₃-C₈cicloalquilo, (C₃-C₈heterocicloalquil)-(C₁-C₆alquilo), C₁-C₆alquilo, (C₆-C₁₄aril)-(C₁-C₆alquenilo) o C₃-C₈heterocicloalquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R^1 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alcoxicarbonilo y alquilsulfonilo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde R^1 está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C_1 - C_6 alquilo, halo C_1 - C_6 alquilo, amida, C_1 - C_6 alcoxi, halógeno, (C_6 - C_{14} aril)-(C_1 - C_6 alcoxi), C_1 - C_6 alcoxicarbonilo y C_1 - C_6 alquilsulfonilo.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^2 es C_6 - C_{14} arilo, C_6 - C_{14} heteroarilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_8 heterocicloalquilo o (C_3 - C_8 cicloalquil)-(C_1 - C_6 alquilo).
7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R^2 está sustituido con al menos un alcoxi.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde R^1 es piperidinilo, tetrahidropiranilo, feniletilo, butilo, fenilalilo, ciclohexilo, tetrahydro-2H-tiópiranilo, morfoliniletilo, fenilmetilo, tetrahidrofuranilo, piridinilo, metilo, ciclobutilo, fenilo, etilo o benzo[d][1,3]dioxolilo.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde R^2 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclohexilmetilo, metilo, isopropilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o fenilo.
10. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables seleccionados entre:
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclohexilmetilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
[6-(2-Etilbutil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-(4-metilpiperazin-1-il)-metanona;
(4-Metilpiperazin-1-il)-[6-((E)-3-fenilalil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Metilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona;
(4-Metilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Metilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona;
(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona;

105

(4-Isopropilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona;
(4-Cicloheptilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona;
(4-Ciclopentilpiperazin-1-il)(6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona;
(4-Piridin-2-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Piridin-4-il-piperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro [2.5]oct-1-il]-metanona;
[4-(4-Metoxifenil)-piperazin-1-il]-[6-(tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro [2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-fenetil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona;
(6-Ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona;
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(1-metilpiperidin-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-isopropil-6-azaespiro [2.5]oct-1-il)-metanona;
(6-Ciclobutil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona;
(6-Bencil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona;
[6-(Tetrahidropiran-4-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-(tetrahidropiran-4-il)-piperazin-1-il]-metanona;
[6-(2-Benciloxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-ciclohexilpiperazin-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrotiopiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-ciclohexil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidropiran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(tetrahidrofuran-3-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(2-morfolin-4-iletel)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-(6-piridin-4-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona;
Éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-acético;
2-[1-(4-Ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-N-metilacetamida;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metanosulfonilfenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(4-metoxifenil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
Éster metílico del ácido 4-[1-(4-ciclobutilpiperazina-1-carbonil)-6-azaespiro[2.5]oct-6-il]-benzoico;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-[6-(6-metoxipiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
[6-(6-Cloropiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-[4-ciclobutilpiperazin-1-il]-metanona;
(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(2-metoxietil)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-piridin-2-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona;
(4-Ciclobutilpiperazin-1-il)-(6-p-tolil-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-metanona;

(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-[6-(5-trifluorometilpiridin-2-il)-6-azaespiro[2.5]oct-1-il]-metanona;

(6-Benzo[1,3]dioxol-5-il-6-azaespiro[2.5]oct-1-il)-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)-metanona;

(4-(Piridin-3-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona;

(4-(2-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; y

(4-(3-Metilpiridin-4-il)piperazin-1-il)(6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-6-azaespiro[2.5]octan-1-il)metanona; y

sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas.

11. Al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para ser utilizado como un medicamento.

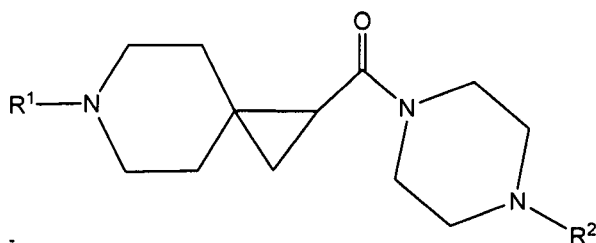
12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia de al menos un trastorno seleccionado entre deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para el tratamiento de al menos un trastorno seleccionado entre deficiencia cognitiva en la esquizofrenia, narcolepsia, obesidad, dolor y enfermedad de Alzheimer.

14. Una composición farmacéutica que comprenda al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un soporte y/o un diluyente farmacéuticamente aceptable.

15. Un método para tratar un trastorno en el cual la modulación del receptor H3 de histamina es beneficioso, que comprende administrar a un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula I, sus enantiómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables o sus mezclas:

91



I

donde:

R¹ es arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, aminocarbonilalquilo, heterociclo, arilalquenilo o heterocicloalquilo; donde R¹ está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre alquilo, ciano, sulfinilo, haloalquilo, amida, alcoxi, halógeno, arilalcoxi, alquilcarbonilo, carboxi (–C(=O)OH), hidroxilo (–OH), amino, alcóxicarbonilo y alquilsulfonilo; y

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilo, heterocicloalquilo o cicloalquilalquilo; donde R² está opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado independientemente entre C₁-C₆alquilo, alcoxi y cicloalquilo;

con la condición de que:

- 1) cuando R² sea un ciclohexilo, R¹ no sea un fenilo sustituido ni sin sustituir;
- 2) cuando R² sea arilo, R² no sea un fenilo sin sustituir; y
- 3) cuando R¹ sea tetrahidropiran-4-ilo y R² sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido no esté sustituido con metilo en la posición orto ni meta, ni sustituido con metoxi en la posición meta.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-128426- -00000-0000

Fecha: 2009-11-11 16:45:29 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 108



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 12
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia MNeiva Cortes.
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia