



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



SO

No. 15-136252-00000-0000

PATENTE

Fecha: 2015-06-12 16:55:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-246820-00009-0000

21. EXPEDIENTE No. _____

Fecha: 2015-06-12 16:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 232

54. TÍTULO

INHIBIDORES DE GLUCOSILCERAMIDA SINTASA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE

GENZYME CORPORATION

DOMICILIO

CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

74. APODERADO

C.C. 35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____



No. 15-136252- -00000-0000
Fecha: 2015-06-12 16:55:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-246820- -00009-0000
Fecha: 2015-06-12 16:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 232

DIRECCIÓN DE NUEVAS C
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

GENZYME CORPORATION

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	500 Kendall Street, Cambridge, Massachusetts 02142, Estados Unidos de América	Cambridge
Dirección electrónica		No. Fax
clientes@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia C.C. 35.456.344 T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 -35		Bogotá
Dirección electrónica		No. Fax
cavelier@cavelier.com		2 11 86 50
		Número telefónico
		3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

DIVISION

Expediente : 13.246.820

De: _____

A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____

A: _____

5. Recibo No 15-0066884
Recibo No 15-0067071

Fecha: 2015/06/11
Fecha: 2015/06/12

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$478.000.
- ☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$64.000
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Nombre y apellidos

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 DE Usaqué

Firma

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Tarjeta Profesional 23.555

JBN\JBN\NCA\ID-AF280722\WPC15229

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 13.246.820. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de la decisión proferida por ese Despacho por medio de la resolución No. 18449 del 21 de abril de 2015. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto 17 de octubre de 2013 y la prioridad que allí se reivindica el 18 de marzo de 2011 y 25 de enero de 2012.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 13.246.820.

INHIBIDORES DE GLUCOSILCERAMIDA SINTASA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general al campo de compuestos terapéuticos para enfermedades, cancerosas y metabólicas. Más específicamente, la invención se refiere a inhibidores de glucosilceramida sintasa (GCS) útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como enfermedades de almacenamiento lisosómico, solos o en combinación con terapia de reemplazo enzimático y o para el tratamiento del cáncer.

Compendio de la técnica relacionada

La glucosilceramida sintasa es una enzima principal que cataliza la etapa de glicosilación inicial en la biosíntesis de glicoesfingolípidos de base de glucosilceramida (GSL) concretamente mediante la transferencia central de glucosa de UDP-glucosa (UDP-Glc) a ceramida para formar glucosilceramida (Véase Figura 1). GCS es una proteína integral transmembrana de tipo III localizada en el Golgi cis/medio. Se cree que los glicoesfingolípidos (GSL) son integrales para la dinámica de muchos acontecimientos de membrana celular, incluyendo interacciones celulares, señalización y tráfico. Se ha mostrado que la síntesis de estructuras de GSL (véase, Yamashita *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(16), 9142-9147) es esencial para el desarrollo embrionario y para la diferenciación de algunos tejidos. La ceramida desempeña un papel central en el metabolismo de esfingolípidos y se ha mostrado que la regulación negativa de la actividad de GCS tiene efectos notables en el patrón de esfingolípidos con expresión reducida de glicoesfingolípidos. Los esfingolípidos (SL) tienen un papel biomodulador en afecciones fisiológicas así como cardiovasculares patológicas. En particular, los esfingolípidos y sus enzimas reguladoras parecen desempeñar un papel en respuestas adaptativas a hipoxia crónica en el corazón de rata neonatal (véase, El Alwanit *et al.*, Prostaglandins y Other Lipid Mediators 2005, 78(1-4), 249-263).

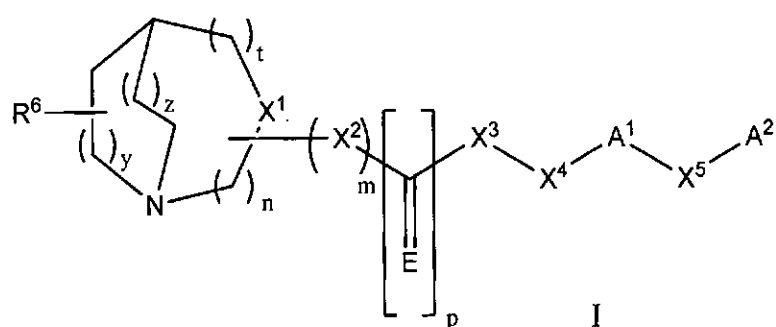
Se han propuesto inhibidores de GCS para el tratamiento de una diversidad de enfermedades (véase, por ejemplo, documento WO2005068426). Dichos tratamientos

incluyen el tratamiento de enfermedades de almacenamiento de glicolípidos (por ejemplo, Tay Sachs, Sandhoffs, deficiencia de Activador de GM2, gangliosidosis de GM1 y enfermedades de Fabry), enfermedades asociadas con acumulación de glicolípidos (por ejemplo, enfermedad de Gaucher; Miglustat (Zavesca), un inhibidor de GCS, se ha aprobado para terapia en pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1, véase, Treiber *et al.*, *Xenobiotica* 2007, 37(3), 298-314), enfermedades que provocan hipertrofia o hiperplasia renal tales como nefropatía diabética; enfermedades que provocan hiperglicemia o hiperinsulinemia; cánceres en los que la síntesis de glicolípidos es anómala, enfermedades infecciosas provocadas por organismos que usan glicolípidos de superficie celular como receptores, enfermedades infecciosas en las que la síntesis de glucosilceramidas es esencial o importante, enfermedades en las que la síntesis de glucosilceramida es esencial o importante, enfermedades en las que se produce síntesis de glicolípidos excesiva (por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad de riñón poliquístico e hipertrofia renal), trastornos neuronales, lesión neuronal, enfermedades inflamatorias o trastornos asociados con reclutamiento y activación de macrófagos (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, asma y septicemia) y diabetes mellitus y obesidad (véase, documento WO 2006053043).

En particular, se ha mostrado que la sobreexpresión de GCS está implicada en resistencia a multifármacos y altera la apoptosis inducida por ceramida. Por ejemplo, Turzanski *et al.*, (*Experimental Hematology* 2005, 33 (1), 62-72) han mostrado que la ceramida induce apoptosis en células de leucemia mieloide aguda (AML) y que P-glicoproteína (p-gp) confiere resistencia a apoptosis inducida por ceramida, realizando la modulación de la ruta ceramida-glucosilceramida una contribución notable a esta resistencia en células TF-1. Por lo tanto, los inhibidores de GCS pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos proliferativos induciendo apoptosis en células enfermas.

COMPENDIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

n es 1, 2 o 3;

m es 0 o 1;

p es 0 o 1;

t es 0, 1 o 2;

y es 1 o 2;

z es 0, 1 o 2;

E es S, O, NH, NOH, NNO₂, NCN, NR, NOR o NSO₂R;

X¹ es CR¹ cuando m es 1 o N cuando m es 0;

X² es O, -NH-, -CH₂-, SO₂, NH-SO₂; CHalquilo (C₁-C₆) o -NR²;

X³ es O, -NH-, -CH₂-, CO, -CHalquilo (C₁-C₆), SO₂NH-, -CO-NH- o -NR³;

X⁴ es CR⁴R⁵, CH₂ CR⁴R⁵ o CH₂ -alquil (C₁-C₆)-CR⁴R⁵;

X⁵ es un enlace directo, O, S, SO₂, CR⁴R⁵; alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₆), -O-,

alqueno (C₁-C₆), alquenoiloxi (C₁-C₆);

R es arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₂-C₉), alquilo (C₁-C₆), heteroaril (C₂-C₉)-alquilo (C₁-C₆);

R¹ es H, CN, alquilcarbonilo (C₁-C₆) o alquilo (C₁-C₆);

R² y R³ son cada uno independientemente -H, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₂), heteroarilo (C₂-C₉), alquil (C₁-C₆)-arilo (C₆-C₁₂), halo-arilo (C₆-C₁₂) y halo-heteroarilo (C₂-C₉) u opcionalmente cuando X² es -NR² y X³ es -NR³, R² y R³ pueden tomarse junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido con con uno o más

sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{12}), heteroarilo (C_2-C_9), alquil (C_1-C_6)-arilo (C_6-C_{12}), halo-arilo (C_6-C_{12}) y halo-heteroarilo (C_2-C_9);

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, alquilo (C_1-C_6) o se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10});

R^6 es -H, halógeno, -CN, arilo (C_6-C_{12}), ariloxi (C_6-C_{12}), alquiloxi (C_1-C_6); alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a cuatro halo o alquilo (C_1-C_6);

A^1 es alquínilo (C_2-C_6); arilo (C_6-C_{12}), heteroarilo (C_2-C_9), heterocicloalquilo (C_2-C_9) o benzo-heterocicloalquilo (C_2-C_9) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alquénilo (C_1-C_6), amino, alquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, CN, -OH, alquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alcóxicarbonilo (C_1-C_6) y alquilcarbonilo (C_1-C_6);

A^2 es H, arilo (C_6-C_{12}), heteroarilo (C_2-C_9), heterocicloalquilo (C_2-C_9) o benzo-heterocicloalquilo (C_2-C_9) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alquilenilo (C_1-C_6), amino, alquilamino (C_1-C_6), dialquilamino (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), O(cicloalquilo C_3-C_6), cicloalcoxi (C_3-C_6), nitro, CN, OH, alquiloxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; cicloalquilo (C_3-C_6), alcóxicarbonilo (C_1-C_6), alquilcarbonilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6);

con la condición de que la suma de $n + t + y + z$ no sea mayor de 6;

con la condición de que cuando p sea 0; X^2 sea $NH-SO_2$ y X^3 sea NH ;

con la condición de que cuando n sea 1; t sea 0; y sea 1; z sea 1; X^2 sea NH ; E sea O ; X^3 sea NH ;

A^2 sea H y X^5 sea un enlace directo; A^1 no sea fenilo, halofenilo o isopropenil fenilo sin sustituir;

con la condición de que cuando n sea 1; t sea 0; y sea 1; z sea 1; X^2 sea O ; E sea O ; X^3 sea NH ; A^1 sea arilo (C_6-C_{12}) y X^5 (C_6-C_{12}) un enlace directo; A^2 sea H y R^4 sea H entonces R^5 no sea ciclohexilo;

con la condición de que cuando n sea 1; t sea 0; y sea 1; z sea 1; X^2 sea NH ; E sea

O; X^3 sea CH_2 ; R^4 y R^5 sean los dos hidrógeno; A^2 sea H y X^5 sea un enlace directo; entonces A^1 no sea fenilo sin sustituir. Determinados aspectos de la invención incluyen administrar el compuesto anterior a un paciente como parte de terapia de combinación que incluye una terapia de reemplazo enzimático (ERT) y terapia de moléculas pequeñas (SMT) para reducir la cantidad de y/o inhibir la acumulación de sustratos en un paciente diagnosticado con una enfermedad de almacenamiento lisosómico.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; t es 0; y es 1, y z es 1.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; t es 1; y es 1, y z es 1.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 2; t es 0; y es 1, y z es 1.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 2; t es 1; y es 1, y z es 1.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 3; t es 0; y es 1, y z es 1.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; t es 2; y es 1, y z es 1.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; t es 0; y es 1, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; t es 1; y es 1, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 2; t es 0; y es 1, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 2; t es 1; y es 1, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 3; t es 0; y es 1, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; t es 2; y es 1, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; t es 1; y es 2, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 2; t es 0; y es 2, y z es 0.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1 y X^1 es CR^1 .

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 0 y X^1 es N.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1; E es O; X^2 es O y X^3 es NH.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1; E es O; X^2 es NH y X^3 es NH.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1; E es O; X^2 es CH^2 y X^3 es NH.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1; E es O; X^2 es NH y X^3 es CH^2 .

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1; E es S; X^2 es NH y X^3 es NH.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 0; E es O; X^1 es NH y X^3 es NH.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1; E es O; X^2 es NH y X^3 es CO-NH.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde m es 1; p es 0; X^2 es $NH-SO_2$ y X^3 es NH.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde cada uno de R^4 y R^5 es alquilo (C_1-C_6) o se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o un anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde cada uno de R^4 y R^5 es metilo.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R^4 y

R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-ciclopropilo.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es alquinilo (C₂-C₆) o arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es tiofeno, tiazol, isotiazol, furano, oxazol, isoxazol, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, piridina, pirimidina, piridazina, indol, benzotiazol, benzoisoxazol, benzopirazol, benzoimidazol, benzofurano, benzooxazol o benzoisoxazol.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, azetidínilo, oxiranilo, metilenodioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, piperizin-2-onilo, piperizin-3-onilo, cromanilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octanilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-azaespiro[4,4]nonanilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4,4]nonanilo, 7-azabicyclo[2,2,2]heptanilo u octahidro-1H-indolilo.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es benzo-heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina o 2,2-difluorobenczo[d][1,3]dioxol.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R⁶ es H.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, X⁵ es un enlace directo.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, X⁵ es un CR⁴R⁵.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde cada uno de R⁴ y R⁵ es metilo.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espirocicloalquilo (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espirociclopropilo.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espirocicloalcoxi (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A² es piridina.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A² es heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A²

es pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, azetidinilo, oxiranilo, metilenodioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, piperizin-2-onilo, piperizin-3-onilo, cromanilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octanilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 2-azaespiro[4,4]nonanilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4,4]nonanilo, 7-azabicyclo[2,2,2]heptanilo o octahidro-1H-indolilo.

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A^2 es benzo-heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A^2 es ...

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, donde R^1 es hidrógeno o metilo.

La presente también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es

O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n

es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o

metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CH₂; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CH₂; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CH₂; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es CH₂; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es CH₂; X³ es NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es CH₂; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es CH₂; X³

es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n

es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o

metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es SO₂; X² es NH; X³ es NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es N; m es 0; E es O; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es N; m es 0; E es O; X³ es NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es N; m es 0; E es O; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es N; m es 0; E es O; X³ es NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es N; m es 0; E es O; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n

es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es N; m es 0; E es O; X³ es NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es arilo (C₆-C₁₂); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3

es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3

es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) o anillo espiro-cicloalcoxi ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) o anillo espiro-cicloalcoxi ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) o anillo espiro-cicloalcoxi ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo ($\text{C}_2\text{-C}_9$).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3

es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH;

X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heterocicloalquilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heterocicloalquilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heterocicloalquilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un

26

hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CH₂; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CH₂; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heterocicloalquilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CH₂; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heterocicloalquilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es CH₂; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es CH₂; X³ es NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heterocicloalquilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es CH₂; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un

anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).



La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es

heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heterocicloalquilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heterocicloalquilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo;

A¹ es heterocicloalquilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CH₂; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n

es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n

es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; p es 1; E es O; X^2 es O; X^3 es NH; R^1 es H; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o

metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o

metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o

metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es

arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-C_{12}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es arilo (C_6-C_{12}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es arilo (C_6-

C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es cicloalquilo (C₃-C₁₀); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es arilo (C₆-C₁₂).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es cicloalquilo (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es cicloalquilo (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es cicloalquilo (C₃-C₁₀); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; p es 1; E es O; X² es O; X³ es NH; R¹ es H; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es cicloalquilo (C₃-C₁₀); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un

anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un

anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CH_2 ; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es CH_2 ; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un

anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es S; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un

anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es SO_2 ; X^2 es NH; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo (C_3-C_{10}).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es N; m es 0; E es O; X^3 es NH; R^4 y R^5 son cada uno independientemente metilo; R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es cicloalquilo (C_3-C_{10}); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es heteroarilo (C_2-C_9).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X^1 es CR^1 ; m es 1; E es O; X^2 es NH; X^3 es CO-NH; R^4 y R^5 se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C_3-C_{10}) o anillo espiro-cicloalcoxi (C_3-C_{10}); R^6 es un hidrógeno o metilo; A^1 es heteroarilo (C_2-C_9); X^5 es un enlace directo, O o CR^4R^5 y A^2 es cicloalquilo

(C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es heteroarilo (C₂-C₉); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es cicloalquilo (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ se toman junto con el carbono al que están acoplados para formar un anillo espiro-cicloalquilo (C₃-C₁₀) o anillo espiro-cicloalcoxi (C₃-C₁₀); R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es cicloalquilo (C₃-C₁₀); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde n es 1; 2 o 3; t es 0, 1 o 2; y es 0 o 1; z es 0, 1 o 2; X¹ es CR¹; m es 1; E es O; X² es NH; X³ es CO-NH; R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente metilo; R⁶ es un hidrógeno o metilo; A¹ es cicloalquilo (C₃-C₁₀); X⁵ es un enlace directo, O o CR⁴R⁵ y A² es heteroarilo (C₂-C₉).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A¹ es cicloalquilo (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, en donde A² es cicloalquilo (C₃-C₁₀).

La presente invención también se refiere al compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, seleccionados del grupo que consiste en:

[2-(2,4'-difluorobifenil-4-il)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;

{2-[4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;

{1-[5-(4-fluorofenil)piridin-2-il]ciclopropil}carbamato de 1-azabicyclo[3,2,2]non-4-ilo;

{1-[3-(4-fluorofenoxi)fenil]ciclopropil}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;

{1-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]ciclopropil}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;

[1-(4'-fluoro-3'-metoxibifenil-4-il)ciclopropil]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;

[3-(4'-fluorobifenil-4-il)oxetan-3-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;

{1-[6-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il]ciclopropil}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;

[3-(4'-fluorobifenil-4-il)pentan-3-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;
 {2-[2-(4-fluorofenil)-2H-indazol-6-il]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;
 {2-[2-(1H-pirrol-1-il)piridin-4-il]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;
 1-(3-etil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-[1-(4'-fluorobifenil-4-il)ciclopropil]urea;
 N-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-N'-[1-(4'-fluorobifenil-4-il)ciclopropil]etanodiamida;
 (1-{4[(4,4-difluorociclohexil)oxi]fenil}ciclopropil) carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;
 1-(4-metil-1-azabicyclo[3,2,2]non-4-il)-3-[1-(5-fenilpiridin-2-il)ciclopropil]urea;
 1-[1-(4'-fluorobifenil-4-il)ciclopropil]-1-metil-3-(3-metil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)urea;
 1-[1-(4'-fluorobifenil-4-il)ciclopropil]-1-metil-3-(3-metil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)urea;
 1-{2-[4'-(2-metoxietoxi)bifenil-4-il]propan-2-il}-3-(3-metil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)urea;
 2-(1-azabicyclo[3,2,2]non-4-il)-N-[1-(5-fenilpiridin-2-il)ciclopropil]acetamida;
 3-(4'-fluorobifenil-4-il)-3-metil-N-(4-metil-1-azabicyclo[3,2,2]non-4-il)butanamida;
 diamida N-[2-(bifenil-4-il)propan-2-il]-N'-(3-metil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)sulfúrica;
 diamida N-[2-(4'-fluorobifenil-4-il)propan-2-il]-N'-(3-metil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)sulfúrica;
 1-(3-butil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-{2-[1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il]propan-2-il}urea;
 [4-(4-fluorofenil)-2-metilbut-3-in-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo;
 1-(3-butil-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-[4-(4-fluorofenil)-2-metilbut-3-in-2-il]urea;
 N-[1-(4'-fluorobifenil-4-il)ciclopropil]-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida;
 1-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)propan-2-il)-3-(3-metil-1-azabicyclo[3,2,2]nonan-3-il)urea;
 1-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)propan-2-il)-3-(4-metil-1-azabicyclo[4,2,2]decan-4-il)urea;
 1-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)propan-2-il)-3-(3-metil-1-azabicyclo[4,2,2]decan-3-il)urea; y
 1-(2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)propan-2-il)-3-(5-metil-1-azabicyclo[4,2,2]decan-5-il)urea.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o un trastorno mediados por glucosilceramida sintasa (GCS) o una enfermedad o un trastorno en los que GCS está implicada, en un sujeto que necesita un tratamiento de este tipo que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno mediados por glucosilceramida sintasa (GCS) o una

enfermedad o un trastorno en los que GCS está implicada en un sujeto que necesita un tratamiento de este tipo, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno, tal como cáncer.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno, tal como un trastorno metabólico.

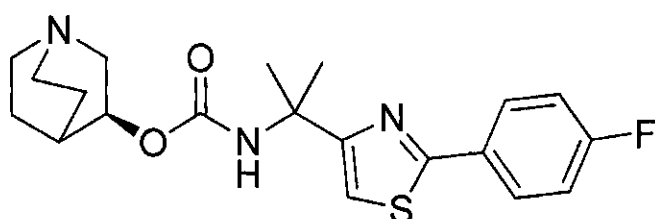
La presente invención también se refiere a un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno, tal como una enfermedad neurológica.

La presente invención también se refiere a un procedimiento, en el que la enfermedad neurológica es Alzheimer.

La presente invención también se refiere a un procedimiento en el que la enfermedad neurológica es Parkinson.

La presente invención también se refiere al método para inducir una actividad catalítica de glucosilceramida sintasa disminuida en una célula, *in vitro*, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I.

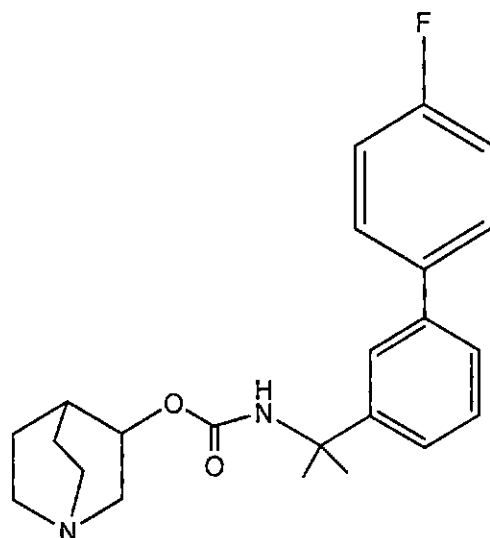
La presente invención también se refiere al compuesto de fórmula I, representado por la siguiente fórmula estructural,



o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

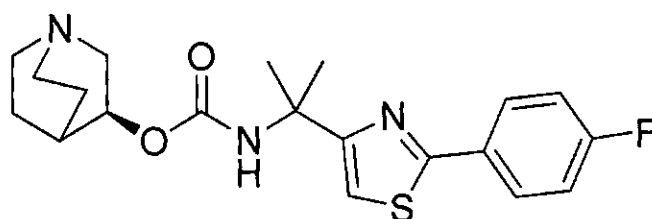
La presente invención también se refiere al compuesto de fórmula I, representado por la siguiente fórmula estructural,

47

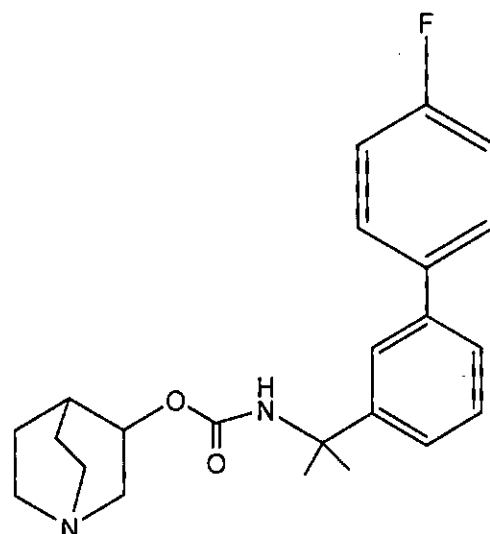


o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

La presente invención también se refiere a un método para tratar un sujeto al que se ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, y en determinadas realizaciones el compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural,



o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones de la invención, la enfermedad de almacenamiento

lisosómico resulta de un defecto en la ruta de glicoesfingolípidos.

En ciertas realizaciones de la invención, la enfermedad de almacenamiento lisosómico es Gaucher, Fabry, gangliosidosis G_{M1} , deficiencia de Activador de G_{M2} , Tay-Sachs o Sandhoff.

La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de un sujeto al que se ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico, incluyendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una enzima lisosómica.

En ciertas realizaciones de la invención, la enzima lisosómica es glucocerebrosidasa, alfa-galactosidasa A, Hexosaminidasa A, Hexosaminidasa B o G_{M1} -gangliósido- β -galactosidasa.

En ciertas realizaciones de la invención, el sujeto tiene niveles elevados de un sustrato lisosómico antes del tratamiento y una vez que se está sometiendo al tratamiento el sujeto tiene cantidades combinadas menores del sustrato lisosómico en orina y plasma que un sujeto tratado con la enzima lisosómica o el compuesto solamente.

En ciertas realizaciones de la invención, el sustrato es globotriaosilceramida o liso-globotriaosilceramida, y combinaciones de los mismos.

La presente invención se refiere además a un método para reducir la actividad de glucosilceramida sintasa (GCS) en un sujeto al que se le ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico, incluyendo administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, solo o como una terapia de combinación con una terapia de reemplazo enzimática.

La presente invención se refiere además a un método para reducir la acumulación de un material derivado de GCS en un sujeto al que se ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico, que incluye administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I, solo o como una terapia de combinación con una terapia de reemplazo enzimático.

La presente invención proporciona un método de terapia de combinación para tratamiento de un sujeto al que se ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico que comprende alternar entre la administración de una

terapia de reemplazo enzimático y una terapia de moléculas pequeñas.

La presente invención proporciona un método de terapia de combinación para tratamiento de un sujeto al que se ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico que comprende administrar simultáneamente una terapia de reemplazo enzimático y una terapia de moléculas pequeñas.

En las diversas terapias de combinación de la invención, se entenderá que la administración de terapia de moléculas pequeñas puede suceder antes, simultáneamente con, o después de la administración de terapia de reemplazo enzimático. De forma similar, la administración de terapia de reemplazo enzimático puede suceder antes, simultáneamente con, o después de la administración de terapia de moléculas pequeñas.

Definiciones

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable o una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria que puede administrarse sin ningún efecto o efectos biológicos indeseables sustanciales resultantes o ninguna interacción o interacciones deletéreas resultantes con cualquier otro componente de una composición farmacéutica en la que puede estar contenido.

Como se usa en la presente memoria, el término "profármaco" significa un derivado farmacológico de una molécula farmacológica precursora que requiere biotransformación, espontánea o enzimática, dentro del organismo para liberar el fármaco activo. Por ejemplo, los profármacos son variaciones o derivados de los compuestos de Fórmula I que tienen grupos escindibles en ciertas condiciones metabólicas, que cuando se escinden, se convierten en los compuestos de Fórmula I. Dichos profármacos son después farmacéuticamente activos *in vivo*, cuando se someten a solvolisis en condiciones fisiológicas o experimentan degradación enzimática. Los compuestos de profármacos de la presente memoria pueden denominarse sencillos, dobles, triples, etc., dependiendo del número de etapas de biotransformación requeridas para liberar el fármaco activo dentro del organismo, y el número de funcionalidades presentes en una forma de tipo precursor. Las formas de profármaco ofrecen con frecuencia ventajas de

solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en el organismo mamífero (Véase, Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985 y Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992). Los profármacos habitualmente conocidos en la técnica incluyen derivados de ácidos bien conocidos, tales como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción de los ácidos parentales con un alcohol adecuado, amidas preparadas por reacción del compuesto ácido parental con una amina, grupos básicos que reaccionan para formar un derivado de base acilada, etc. Por supuesto, otros derivados de profármacos pueden combinarse con otros elementos desvelados en la presente memoria para potenciar la biodisponibilidad. Como tales, los expertos en la materia apreciarán que algunos de los compuestos desvelados en la presente memoria que tienen grupos libres amino, amido, hidroxilo o carboxílicos pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos que tienen un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos que se unen covalentemente mediante enlaces peptídicos con grupos amino, hidroxilo o de ácido carboxílico libres de los compuestos desvelados en la presente memoria. Los restos de aminoácidos incluyen los veinte aminoácidos de origen natural habitualmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos que tienen un resto de carbonato, carbamato, amida o alquil éster unido covalentemente a cualquiera de los sustituyentes anteriores desvelados en la presente memoria.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo (C₁-C₆)" significa un radical libre lineal o ramificado saturado que consiste en de 1 a 6 átomos de carbono y un número correspondiente de átomos de hidrógeno. Los grupos alquilo (C₁-C₆) ejemplares incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, etc. Por supuesto, otros grupos alquilo (C₁-C₆) serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación.

Como se usa en la presente memoria, el término "cicloalquilo (C₃-C₁₀)" significa un

57

radical libre saturado no aromático que forma al menos un anillo que consiste esencialmente en de 3 a 10 átomos de carbono y un número correspondiente de átomos de hidrógeno. Como tal, los grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}) pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de tales grupos cicloalquilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, condensados, con puente, de tipo espiro, etc. además de sustitución de enlace covalente. Los cicloalquilo (C_3-C_{10}) ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornanilo, biciclo[3,2,1]octanilo, octahidro-pentalenilo, espiro[4,5]decanilo, ciclopropilo sustituido con ciclobutilo, ciclobutilo sustituido con ciclopentilo, ciclohexilo sustituido con ciclopropilo, etc. Por supuesto, otros grupos cicloalquilo (C_3-C_{10}) serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación.

Como se usa en la presente memoria, el término "heterocicloalquilo (C_2-C_9)" significa un radical libre no aromático que tiene de 3 a 10 átomos (es decir, átomos en el anillo) que forman al menos un anillo, en donde de 2 a 9 de los átomos en el anillo son carbono y el/los átomo(s) de anillo restante(s) (es decir, heteroátomo(s) de anillo) se selecciona(n) entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre, y oxígeno. Como tal, los grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9) pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de tales grupos heterocicloalquilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, condensados, con puente, de tipo espiro, etc. además de una sustitución de enlace covalente. Los grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9) ejemplares incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, aziridinilo, azetidinilo, oxiranilo, metilenodioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, piperizin-2-onilo, piperizin-3-onilo, cromanilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octanilo, octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanil-2-

azaespiro[4,4]nonanilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4,4]nonanilo, 7-azabicyclo[2,2,2]heptanilo, octahidro-1H-indolilo, etc. En general, el grupo heterocicloalquilo (C_2-C_9) típicamente está acoplado a la estructura principal mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Por supuesto, otros grupos heterocicloalquilo (C_2-C_9) serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroarilo (C_2-C_9)" significa un radical libre aromático que tiene de 5 a 10 átomos (es decir, átomos en el anillo) que forman al menos un anillo, en donde de 2 a 9 de los átomos en el anillo son carbono y el/los átomo(s) de anillo restante(s) (es decir, heteroátomo(s) de anillo) se selecciona(n) entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre, y oxígeno. Como tal, los grupos heteroarilo (C_2-C_9) pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de tales grupos heteroarilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, condensados, etc. además de sustitución de enlace covalente. Los grupos heteroarilo (C_2-C_9) ejemplares incluyen furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinnolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]pirindinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo, etc. En general, el grupo heteroarilo (C_2-C_9) típicamente está acoplado a la estructura principal mediante un átomo de carbono, sin embargo, los expertos en la materia apreciarán cuándo determinados otros átomos, por ejemplo, heteroátomos en el anillo, pueden acoplarse a la estructura principal. Por supuesto, otros grupos heteroarilo (C_2-C_9) serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación.

Como se usa en la presente memoria, el término "arilo (C_6-C_{10})" significa fenilo o naftilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "halo" significa flúor, cloro, bromo

o yodo.

Como se usa en la presente memoria, el término "amino" significa un radical libre que tiene un átomo de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de hidrógeno. Como tal, el término amino se refiere en general a aminas primarias y secundarias. A ese respecto, como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, una amina terciaria se representa mediante la fórmula general $RR'N-$, donde R y R' son radicales de carbono que pueden ser o no idénticos. No obstante, el término "amino" puede usarse en general en la presente memoria para describir una amina primaria, secundaria o terciaria, y los expertos en la materia podrán determinar fácilmente la identificación de la cual en vista del contexto en el que se usa este término en la presente divulgación.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "terapia de combinación" significa tratar a un paciente con dos o más plataformas terapéuticas (por ejemplo, terapia de reemplazo enzimático y terapia de moléculas pequeñas) en programas de tratamiento rotacionales, alternantes y/o simultáneos. Los ejemplos de programas de tratamiento pueden incluir, pero sin limitación: (1) terapia de reemplazo enzimático, después terapia de moléculas pequeñas; (2) terapia de moléculas pequeñas, después terapia de reemplazo enzimático; (3) terapia de reemplazo enzimático simultánea con terapia de moléculas pequeñas, y (4) cualquier combinación de las anteriores. La terapia de combinación puede proporcionar un solapamiento temporal de plataformas terapéuticas, según sea necesario, dependiendo de la evolución clínica de una enfermedad de almacenamiento dada en un sujeto dado.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "terapia de reemplazo enzimático", o "ERT" significa administrar una enzima natural o recombinante producida de forma exógena a un paciente que lo necesite. En el caso de una enfermedad de almacenamiento lisosómico, por ejemplo, el paciente acumula niveles perjudiciales de un sustrato (es decir, material almacenado) en lisosomas debido a una deficiencia o defecto en una enzima responsable de metabolizar el sustrato, o debido a una deficiencia en un activador enzimático requerido para la función enzimática apropiada. Se proporciona terapia de reemplazo enzimático al paciente para reducir los niveles de (es decir, compactar) sustrato acumulado en tejidos afectados. La Tabla 1 proporciona una lista de

enfermedades de almacenamiento lisosómico e identifica la deficiencia enzimática correspondiente y su sustrato acumulado para cada enfermedad. Se conocen en la técnica terapias de reemplazo enzimático para tratar enfermedades de almacenamiento lisosómico. De acuerdo con una terapia de combinación de la invención, las enzimas lisosómicas identificadas en la Tabla 1 pueden usarse para terapia de reemplazo enzimático para reducir los niveles del sustrato correspondiente en un paciente al que se ha diagnosticado la enfermedad de almacenamiento lisosómico respectiva.

Como se usa en la presente memoria, "cantidad eficaz" de una enzima o molécula pequeña, cuando se suministra a un sujeto en una terapia de combinación de la invención, es una cantidad suficiente para mejorar la evolución clínica de una enfermedad de almacenamiento lisosómico, cuando la mejora clínica se mide por cualquiera de la diversidad de parámetros definidos bien conocidos por los expertos en la materia.

Abreviaturas

ACN se refiere a acetonitrilo.

DMF se refiere a N,N-dimetilformamida.

DMSO se refiere a dimetilsulfóxido.

EtOAc se refiere a acetato de etilo.

EtOH se refiere a etanol.

Base de Hunig se refiere a diisopropiletil amina ("DIPEA").

MeOH se refiere a metanol.

NaOH se refiere a hidróxido sódico.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

TFA se refiere a ácido trifluoroacético.

Resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de ciertas realizaciones características y ventajas adicionales de los compuestos desvelados en la presente memoria.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** presenta la ruta metabólica para la síntesis potencial de Gb3 y liso-Gb3. Las rutas sintéticas documentadas se muestran con flechas negras y las rutas indocumentadas (potenciales) se muestran con flechas grises.

FIG. 2A Estructura química de (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato.

FIG. 2B Estructura química de Quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato.

FIG. 3

Concentración de Gb3 en riñón (A) y corazón (B) de ratones Fabry de 12 meses de edad tratados con sal de ácido (1R,2R)-octanoico ácido [2-(2',3'-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6'-il)-2-hidroxi-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil]-amida-L-tartárico ("GZ 638") 300 mg/kg/día o sal de (S)-2-hidroxisuccinato (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato ("GZ 452") 60 mg/kg/día.

FIG. 4A

Línea temporal del estudio que muestra ratones Fabry que inician el tratamiento con GZ 452 60 mg/kg/día comenzando a los 3, 8 y 12 meses de edad. Se realizaron extracciones de sangre, recogida de orina, ensayo de placa caliente y de cámara de actividad periódicos, según se indica.

FIG. 4B

Concentración de Gb3 en orina (A) y plasma (B) de ratones Fabry que comienzan el tratamiento con GZ 452 60 mg/kg/día a los 3 u 8 meses de edad. El tratamiento farmacológico (Rx) fue durante 2 o 4 meses.

FIG. 5

Concentración de Gb3 (A) y liso-Gb3 (B) en tejido de riñón de ratones Fabry de 12 meses de edad que se dejaron sin tratar (UNT) o se trataron con GZ 452 60 mg/kg/día durante 4

meses (SRT).

FIG. 6A

Línea temporal del estudio que muestra ratones Fabry que se tratan con alfa-galactosidasa A (1 mg/kg cada 2 meses) o con GZ 452 60 mg/kg/día o una combinación de los 2 tratamientos comenzando a los 3 meses de edad. Se realizaron extracciones de sangre, recogida de orina y ensayos de placa caliente periódicos como se indica.

FIG. 6B

Concentraciones de Gb3 (A y C) y liso-Gb3 (C y D) en plasma (A y C) y orina (C y D) de ratones Fabry de 5 meses de edad tratados con alfa-galactosidasa A solamente (ERT), GZ 452 solamente (SRT) o una combinación de los dos (E+S) durante 2 meses.

FIG. 7

Análisis de isoformas de cadena de acilo ligado a N de Gb3 aislado de plasma, orina y riñón de ratón Fabry.

FIG. 8

Tiempo de espera (tiempo hasta responder) para un estímulo térmico (placa caliente a 55 °C) de ratones Fabry de 10 meses de edad después de 7 meses de tratamiento con alfa galactosidasa A (ERT), GZ 453 (SRT) o una combinación de los dos (E+S) en relación con ratones no tratados y ratones de tipo silvestre (WT).

FIG. 9 La glucosil ceramida (GluCer) y glucosil esfingosina (GluSph) están significativamente elevadas en los cerebros de ratones K14 neonatales. El análisis por espectrometría de masas de glucosil y galactosilceramidas muestra que (A) GluCer estaba elevada 10 veces en ratones K14 (un modelo animal de enfermedad de Gaucher neonatal, también conocida como enfermedad de Gaucher de Tipo 2) en comparación con ratones WT durante las 2 primeras semanas de vida, (B) los niveles de GalCer eran similares a lo largo del tiempo para ratones tanto K14 como WT, (C) los niveles de GluSph

eran ≥ 10 veces mayores en ratones K14 que en ratones WT de la misma edad durante las dos primeras semanas de vida; los niveles de GluSph en animales WT estaban por debajo del nivel de detección ($< 0,3$ ng/mg). (D) No hubo diferencias significativas en los pesos de los cerebros entre ratones K14 y WT durante las 2 primeras semanas de vida. Los puntos de datos representan valores medios y las barras de error, ETM para N=4.

FIG. 10 La administración sistémica de Quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato ("GZ 161") reduce los niveles de GluCer y GluSph en el cerebro de ratón K14. Los ratones K14 y WT se trataron diariamente (IP) comenzando en P4 con vehículo o GZ161 5 mg/kg, y los cerebros se analizaron con respecto a GluCer y GluSph en P10. Los animales tratados con GZ 161 fueron asintomáticos en este momento. El tratamiento con GZ 161 redujo en K14 los niveles de GluCer (A) en $\sim 70\%$ y (B) los niveles de GluSph en $\sim 60\%$. Los niveles postratamiento de ambos glicosfingolípidos permanecieron significativamente elevados en comparación con sus compañeros de camada WT y los genotipos se confirmaron por análisis de ADN post-mórtem. $*p < 0,05$. N=4/grupo.

FIG. 11 La administración sistémica de GZ 161 reduce la tinción de CD68 en todo el cerebro de ratones K14. (Paneles superiores) Tinción de CD 68 inmunohistoquímica representativa en P10 en el hipocampo, tálamo, tronco encefálico y cerebelo de ratones K14 tratados diariamente (IP) comenzando el día postnatal 4 (P4) con vehículo o GZ 161 y ratones WT. (Paneles inferiores) Cuantificación de tinción en los grupos mostrados anteriormente, que muestra que el tratamiento sistémico con GZ 161 da como resultado reducciones significativas en las células CD68+ en todas las regiones del cerebro. Se observaron reducciones similares en otras estructuras tales como el bulbo olfatorio y el córtex frontal (datos no mostrados). $**p < 0,01$. N=4/grupo.

FIG. 12 La administración sistémica de GZ 161 reduce la tinción de F4/80 en algunas regiones del cerebro de ratones K14. (Paneles superiores) Tinción de F4/80 inmunohistoquímica representativa en P10 en el hipocampo, tálamo, tronco encefálico y

cerebelo de ratones K14 tratados diariamente (IP) comenzando en P4 con vehículo o GZ 161, y ratones WT. (Paneles inferiores) Cuantificación de tinción en los grupos mostrados anteriormente, que muestra que el tratamiento sistémico con GZ 161 da como resultado reducciones significativas en las células F4/80 en el tálamo y el tronco encefálico. Se observaron reducciones similares en otras estructuras tales como el bulbo olfatorio y el córtex frontal; se observaron diferencias estadísticas en ambas estructuras (datos no mostrados). * $p < 0,05$. N=4/grupo.

FIG. 13 La administración sistémica de GZ 161 reduce la gliosis en ratones K14. (Paneles superiores) Tinción de GFAP inmunohistoquímica representativa en P10 en el hipocampo, tálamo, tronco encefálico y cerebelo de ratones K14 tratados diariamente (IP) comenzando en P4 con vehículo o GZ 161, y ratones WT. (Paneles inferiores) Cuantificación de tinción en los grupos mostrados anteriormente, que muestra que el tratamiento sistémico con GZ 161 da como resultado reducciones significativas en las células GFAP+ en el hipocampo y cerebelo; se observaron diferencias estadísticas en ambas estructuras (datos no mostrados).

FIG. 14 La administración sistémica de GZ 161 aumenta la mediana de la esperanza de vida de ratones K14. Se inyectó (IP) a ratones K14 diariamente comenzando en P4 vehículo o GZ 161 o se les proporcionó tratamiento combinado de tres inyecciones intracerebroventriculares (ICV) de rhGC en P1, 2, 3 junto con inyecciones diarias (IP) de GZ 161 comenzando en P4. Los ratones tratados con vehículo tuvieron una mediana de esperanza de vida de 15 días (N=25); los ratones tratados con GZ 161 tuvieron una mediana de esperanza de vida de 18 días (N=12; $p < 0,0001$ en comparación con los tratados con vehículo); los ratones a los que se coadministró GZ 161 y rhGC tuvieron una mediana de esperanza de vida de 26 días (N=13).

FIG. 15 Parece que GZ 161 cruza la barrera hemato-placentaria. La administración sistémica (20 mg/kg/día en el alimento) de GZ 161 a ratones WT embarazadas reduce la carga de GluCer en homogeneizados de cerebro completo de ratones en el nacimiento

(P0). N=7; $p<0,0001$)

FIG. 16 El tratamiento de ratones K14 con GZ 161 en el útero tiene un efecto mínimo en la supervivencia. Los ratones K14 tratados diariamente (IP) comenzando en P4 con vehículo tuvieron una mediana de esperanza de vida de 14 días (N=13). La administración sistémica (20 mg/kg/día en el alimento) de GZ 161 a ratones K14 embarazadas y después la administración sistémica (IP) diaria de GZ 161 (5 mg/kg) a las crías comenzando en P0 prolongó la esperanza de vida a 19 días (N=13), un resultado similar a tratar a las crías diariamente de forma sistémica (IP) con GZ 161 a 5 mg/kg comenzando a P4 (N=12).

FIG. 17 Niveles de Gb3 en tejido de riñón de ratones Fabry machos y hembras de 12 meses de edad tratados con GZ 452, GZ 161 y GZ 638. Los ratones comenzaron el tratamiento a ~8 meses de edad y se trataron durante 4 meses con: GZ 452 60 mg/kg/día, GZ 452 120 mg/kg/día, GZ 161 20 mg/kg/día, GZ 638 300 mg/kg/día, más controles WT y UNT.

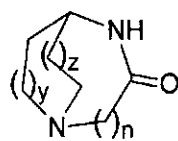
DESCRIPCIÓN DETALLADA

Aunque ahora se describirán realizaciones específicas de la presente divulgación con referencia a preparaciones y esquemas, debe entenderse que dichas realizaciones son únicamente a modo de ejemplo y son meramente ilustrativas sólo de un pequeño número de las muchas realizaciones específicas que pueden representar aplicaciones de los principios de la presente divulgación. Diversos cambios y modificaciones serán obvios para los expertos en la materia dados los beneficios de la presente divulgación y se consideran dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación como se define adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas.

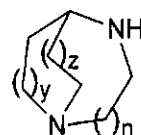
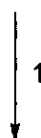
A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entendería de comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente divulgación. Aunque pueden usarse otros compuestos y métodos en la práctica o ensayo, a continuación se describen

determinados métodos preferidos en el contexto de las siguientes preparaciones y esquemas.

PREPARACIÓN B

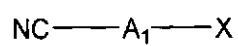


B-2

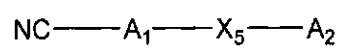
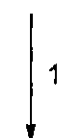


B-1

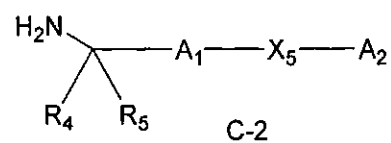
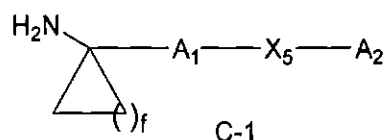
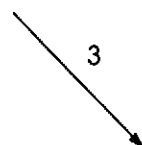
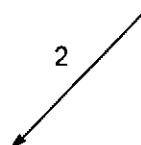
PREPARACIÓN C



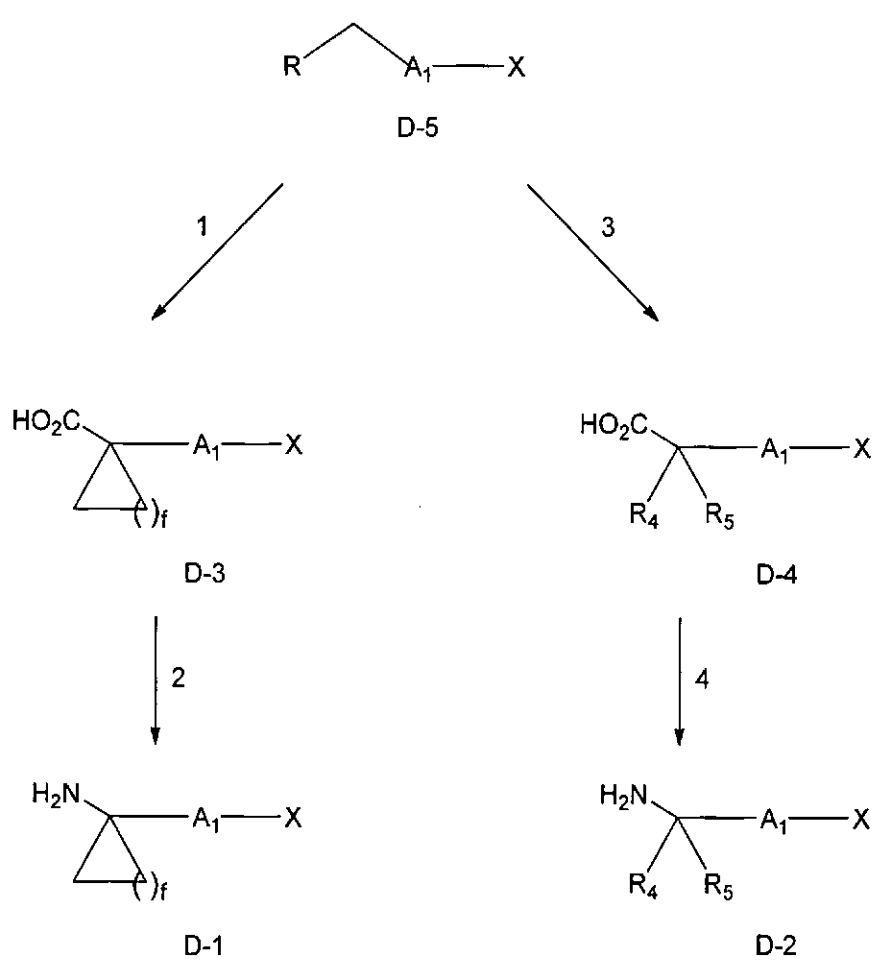
C-4



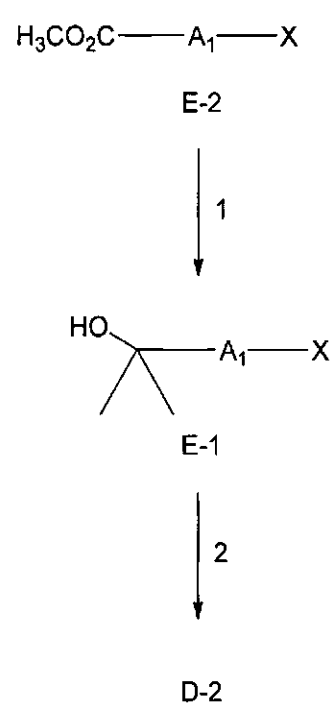
C-3



PREPARACIÓN D

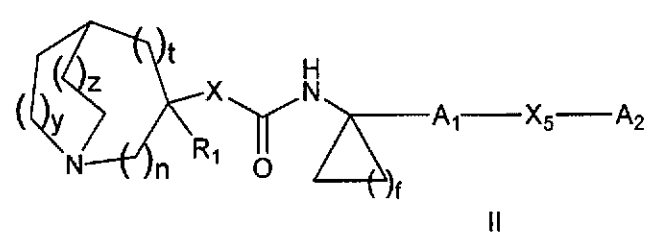
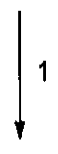


PREPARACIÓN E

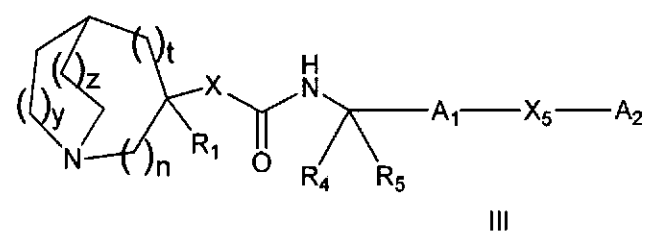


ESQUEMA 1

A-1 o A-2



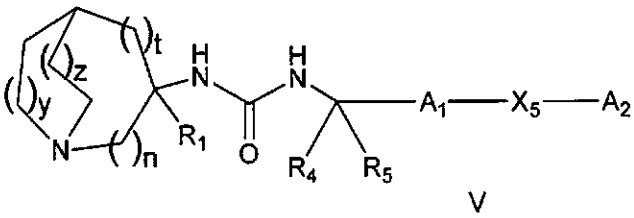
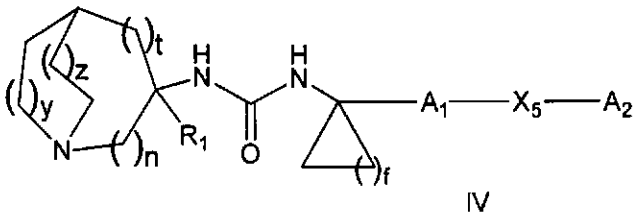
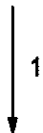
o



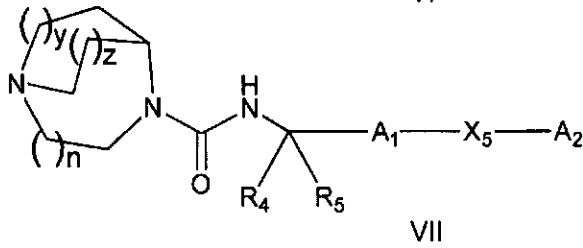
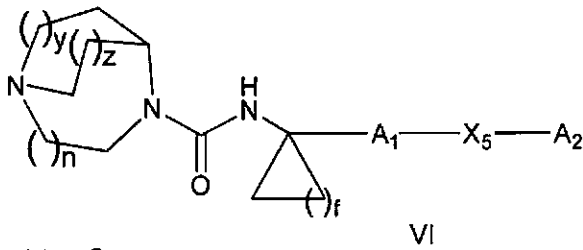
65

ESQUEMA 2

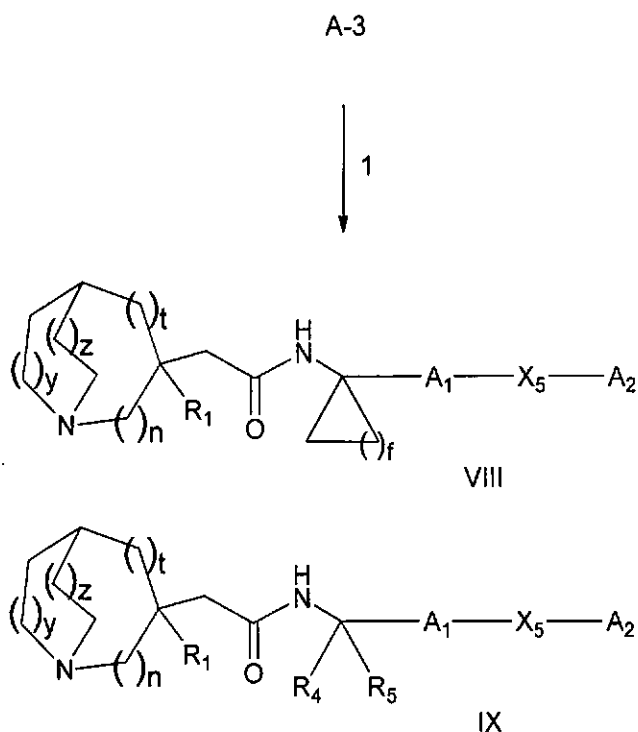
A-1 o A-2 o B-1



o



ESQUEMA 3



En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de fórmula A-7 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-1, en donde X es OH, reduciendo A-7 con un agente reductor, preferiblemente, hidruro de litio y aluminio en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano. La reacción se agita a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente, aproximadamente 30 minutos. Como alternativa, el compuesto de fórmula A-7 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-1, en donde X es OH, reduciendo A-7 en aproximadamente 1 atmósfera de hidrógeno, en presencia de un catalizador, preferiblemente, óxido de platino, y un disolvente polar como metanol o etanol durante un periodo de 2 horas a 6 horas, preferiblemente, 4 horas. Como alternativa, el compuesto de fórmula A-7 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-1, en donde X es NH, haciendo reaccionar A-7 con hidrocloreuro de hidroxilamina y acetato sódico, en un disolvente polar como etanol, metanol, isopropanol, preferiblemente, isopropanol. La mezcla de reacción se agita a una temperatura entre 50-80 °C durante un periodo de 2 horas a 7 horas, preferiblemente, 3 horas. Posteriormente, el compuesto así formado anteriormente se convierte en un

compuesto de fórmula A-1 con un agente reductor, preferiblemente, sodio metálico en un disolvente prótico polar como etanol, metanol, propanol, preferiblemente, *n*-propanol. La reacción se agita durante una noche a 50-80 °C, preferiblemente, temperatura de reflujo del disolvente.

En la reacción 2 de la Preparación A, el compuesto de fórmula A-7 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-5, donde R1, n y z son como se han definido anteriormente, añadiendo una solución de R1-bromuro de magnesio en éter a una solución de A-7 en un disolvente aprótico polar, tal como éter, a una temperatura entre aproximadamente -60 °C a aproximadamente -90 °C, preferiblemente, aproximadamente -78 °C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas, preferiblemente, aproximadamente 2 horas. Como alternativa, el compuesto de fórmula A-7 puede hacerse reaccionar con R1-litio para proporcionar el compuesto de fórmula A-5.

En la reacción 3 de la Preparación A, el compuesto de fórmula A-5 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-4, donde R1, n y z son como se han definido anteriormente, tratando A-5 con un ácido fuerte, preferiblemente, ácido sulfúrico, en presencia de acetonitrilo. La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente.

En la reacción 4 de la Preparación A, el compuesto de fórmula A-4 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-3, donde R1, n y z son como se han definido anteriormente, tratando A-4 con un ácido, preferiblemente, ácido clorhídrico. La reacción se agita a reflujo durante un periodo de 18 horas a 72 horas, preferiblemente, 24 horas y se basifica a pH = 8 por tratamiento con una base inorgánica en una solución acuosa, tal como hidróxido sódico.

En la reacción 5 de la Preparación A, el compuesto de fórmula A-7 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-6, donde R1, n y z son como se han definido anteriormente, haciendo reaccionar A-7 con iluro de trifenilfosfonio para dar el compuesto alqueno correspondiente de fórmula A-6. La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche.

En la reacción 6 de la Preparación A, el compuesto de fórmula A-6 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula A-3, donde R1, n y z son como se han definido

anteriormente, reduciendo A-6 en aproximadamente 1 atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador, preferiblemente, paladio sobre carbono, y un disolvente polar, tal como metanol, etanol o acetato de etilo. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas, preferiblemente, aproximadamente 18 horas. Posteriormente, el compuesto así formado se trata con una base, preferiblemente hidróxido de litio, en una mezcla de disolvente como tetrahidrofurano, metanol y agua para proporcionar el compuesto de A-3. La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente.

En la reacción 1 de la Preparación B, el compuesto de fórmula B-2 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula B-1, reduciendo B-2 con un agente reductor, preferiblemente, hidruro de litio y aluminio en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano. La reacción se agita a una temperatura entre 0 °C y temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente, aproximadamente 30 minutos.

En la reacción 1 de la Preparación C, el compuesto de C-4 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula C-3, en donde X es bromo o cloruro, haciendo reaccionar C-4 con ácido borónico en presencia de un catalizador, preferiblemente, dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) y carbonato potásico. La reacción se somete a microondas en una mezcla de dimetoxietano y agua a una temperatura entre aproximadamente 130 °C a aproximadamente 170 °C, preferiblemente, aproximadamente 150 °C, durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 15 min a aproximadamente 1 hora, preferiblemente, aproximadamente 30 min. Como alternativa, la reacción puede realizarse usando un disolvente, tal como dioxano y se agita durante una noche a 100 °C en calentamiento convencional.

En la reacción 2 de la Preparación C, el compuesto de C-3 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula C-1, en donde f es de 1 a 8 y A1, X5 y A2 son como se han definido anteriormente, añadiendo gota a gota bromuro de etilmagnesio a una mezcla de C-3 e isopropóxido de titanio en éter. La reacción se agita a una temperatura entre aproximadamente -50 °C a aproximadamente -90 °C, preferiblemente, aproximadamente -70 °C. La mezcla de reacción resultante se deja calentar de

aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, preferiblemente, aproximadamente 25 °C, y se deja en agitación durante un periodo de tiempo adicional entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente, aproximadamente 1 hora. Después, se añade gota a gota trifluoruro de boro a la mezcla a una temperatura entre aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C, preferiblemente, aproximadamente 25 °C.

En la reacción 3 de la Preparación C, el compuesto de C-3 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula C-2, en donde A1, X5 y A2 son como se han definido anteriormente, agitando en primer lugar una suspensión de cloruro de cerio (III) en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente, aproximadamente 1 hora. La suspensión resultante se enfría a una temperatura entre aproximadamente -60 °C a aproximadamente -90 °C, preferiblemente, aproximadamente -78 °C y se añade un agente de organolitio, preferiblemente, metil litio en una solución de éter. Se deja formar el complejo de organocerio resultante durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas, preferiblemente, aproximadamente 1 hora, seguido de la adición de C-3 en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano. Después, la mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura ambiente y se deja en agitación durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20 horas, preferiblemente, aproximadamente 18 horas.

En la reacción 1 de la Preparación D, el compuesto de D-5, donde R es CO₂Et o CN y X es bromo o cloro, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula D-3, haciendo reaccionar D-5 con un dihaluro de alquilo como 1,2-dibromoetano. Posteriormente, el compuesto así formado se trata con una base inorgánica como hidróxido de litio o hidróxido potásico, en una mezcla de disolvente como tetrahidrofurano, metanol, glicol y agua para proporcionar el compuesto de D-3, en donde f es de 1 a 8. La reacción se agita durante una noche a una temperatura entre 25 °C y 130 °C. Como alternativa, para formar el compuesto correspondiente de fórmula D-3, en donde X es X5-A2, D-5 debe hacerse reaccionar en primer lugar de acuerdo con el procedimiento

descrito anteriormente en la reacción 1 de la Preparación C.

En la reacción 2 de la Preparación D, el compuesto de D-3 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula D-1 haciendo reaccionar D-3 con una base como trietilamina y difenilfosforilazida, en un disolvente aprótico como tolueno. La reacción se calienta a un intervalo de temperatura entre 80 °C-110 °C, preferiblemente, a 110 °C de 15 min a 1 hora, preferiblemente, 30 minutos. Después, el intermedio así formado se trata con alcohol *terc*-butilico durante un periodo de una noche a 60-110 °C, preferiblemente, 90 °C. Posteriormente, el carbamato así formado se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula D-1, en donde f es de 1 a 8, mediante un tratamiento en un medio ácido usando preferiblemente ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min a 5 horas, preferiblemente, 2 horas.

En la reacción 3 de la Preparación D, el compuesto de D-5, donde R es CO₂Et o CN y X es bromo o cloruro, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula D-4, haciendo reaccionar D-5 con un haluro de alquilo como Mel. Posteriormente, el compuesto así formado se trata con una base inorgánica como hidróxido de litio o hidróxido potásico, en una mezcla de disolvente como tetrahidrofurano, metanol, glicol y agua para proporcionar el compuesto de D-4. La reacción se agita durante una noche a una temperatura entre 25 °C y 130 °C. Como alternativa, para formar el compuesto correspondiente de fórmula D-4, en donde X es X⁵-A₂, D-5 debe hacerse reaccionar en primer lugar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 1 de la Preparación C.

En la reacción 4 de la Preparación D, el compuesto de D-4 se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula D-2, haciendo reaccionar D-4 con una base como trietilamina y difenilfosforilazida, en un disolvente aprótico como tolueno. La reacción se calienta a un intervalo de temperatura entre 80 °C-110 °C, preferiblemente, a 110 °C durante 15 min a 1 hora, preferiblemente, 30 minutos. Después, el intermedio así formado se trata con alcohol *terc*-butilico durante un periodo de una noche a 60-110 °C, preferiblemente, 90 °C. Posteriormente, el carbamato así formado se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula D-1 mediante un tratamiento en un medio ácido

usando preferiblemente ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante un periodo de 30 min a 5 horas, preferiblemente, 2 horas.

En la reacción 1 de la Preparación E, el compuesto de fórmula E-2, en donde X es bromuro o cloruro, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula E-1, haciendo reaccionar E-2 con bromuro de metil magnesio en éter, a una temperatura entre aproximadamente -60 °C a aproximadamente -90 °C, preferiblemente, aproximadamente -78 °C durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 30 min a aproximadamente 3 horas, preferiblemente, aproximadamente 2 horas. Como alternativa, para formar el compuesto correspondiente de fórmula E-1, en donde X es X5-A2, E-2 debe hacerse reaccionar en primer lugar de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente en la reacción 1 de la Preparación C.

En la reacción 2 de la Preparación E, el compuesto de fórmula E-1 se convierte en el compuesto correspondiente de D-2 tratando E-1 con un ácido fuerte, preferiblemente, ácido sulfúrico, en presencia de cloroacetonitrilo. La reacción se agita durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, el compuesto así formado se trata con tiourea en un disolvente prótico polar como etanol durante un periodo de una noche a 80 °C para formar el compuesto correspondiente de fórmula D-2. Como alternativa, E-1 se trata con azida sódica y ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico como diclorometano a una temperatura en el intervalo de -10 °C a temperatura ambiente, preferiblemente, 0 °C. El compuesto así formado se reduce en presencia de trifenilfosfina en una solución de tetrahidrofurano y agua para formar el compuesto correspondiente de fórmula D-2. La reacción se agita a un intervalo de temperaturas de 25-80 °C, preferiblemente, a temperatura ambiente durante un periodo de 2 horas a 24 horas, preferiblemente, 18 horas.

En la reacción 1 del Esquema 1, los compuestos de fórmula A-1 o A-2 se convierten en los compuestos correspondientes de Fórmula II, en donde f es de 1 a 8, o III, respectivamente, añadiendo trifosgeno a una suspensión de C-1 o C-2 y trietilamina en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 minutos, preferiblemente, aproximadamente 15 minutos, y se añade

una pequeña cantidad de éter. La sal de trietilamonio generada se retira por filtración. Por separado, se añade hidruro sódico a una suspensión de A-1 o A-2, en donde X es OH o NH, en un disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, a 0 °C o temperatura ambiente. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 minutos, preferiblemente, aproximadamente 15 minutos, y la solución de isocianato tetrahidrofurano/éter así formada anterior se añade gota a gota. Como alternativa, los compuestos de Fórmula II y III pueden formarse haciendo reaccionar los compuestos de D3 o D4 con A-1 y A-2 en presencia de una base como trietilamina y difenilfosforilazida, en un disolvente aprótico como tolueno como se ha descrito en el procedimiento expuesto anteriormente en la reacción 4 de la Preparación D.

En la reacción 1 del Esquema 2, los compuestos de fórmula A-1, A-2 o B-1 se convierten en los compuestos correspondientes de Fórmula IV, V, VI y VII, en donde f es de 1 a 8, respectivamente, añadiendo trifosgeno a una suspensión de C-1, C-2, D-1 o D-2 y trietilamina en un disolvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano o tolueno. La reacción se agita a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 20 minutos, preferiblemente, aproximadamente 15 minutos, y se añade una pequeña cantidad de éter. Posteriormente, A-1 o A-2, en donde X es NH, se añade a la solución de isocianato así formada anterior y la reacción se agita a un intervalo de temperaturas de 25-100 °C, preferiblemente, a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 2 horas a 24 horas, preferiblemente, 18 horas.

En la reacción 1 del Esquema 3, el compuesto de fórmula A-3 se convierte en los compuestos correspondientes de Fórmula VIII, en donde f es de 1 a 8, y IX, respectivamente haciendo reaccionar A3 con C1, C-2, D-1 o D-2 mediante acoplamiento peptídico usando un agente de acoplamiento de carbodiimida como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida y 1-hidroxi-benzotriazol o hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio en un disolvente como tetrahidrofurano o dimetilformamida. La reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche.

Aunque ahora se describirán realizaciones específicas de la presente divulgación

con referencia a las preparaciones y los esquemas, debe entenderse que dichas realizaciones son únicamente a modo de ejemplo y meramente ilustrativas de solo un pequeño número de las muchas realizaciones específicas que pueden representar aplicaciones específicas de los principios de la presente divulgación. Diversos cambios y modificaciones serán obvios para los expertos en la materia dado el beneficio de la presente divulgación y se consideran dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación como se define adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende de forma habitual por un experto en la materia a la que pertenece la presente divulgación. Aunque pueden usarse otros compuestos y métodos en la práctica o ensayo, a continuación se describen determinados métodos preferidos en el contexto de las siguientes preparaciones y ejemplos.

Todas las sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, tautómeros, hidratos y solvatos de los compuestos desvelados en la presente memoria también están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos desvelados en la presente memoria que son de naturaleza básica son generalmente capaces de formar una gran diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Aunque dichas sales son generalmente farmacéuticamente aceptables para administración a animales y seres humanos, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir esta última en el compuesto de base libre por tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos base pueden prepararse fácilmente usando técnicas convencionales, por ejemplo, tratando el compuesto base con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido, en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como, por ejemplo, metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida deseada.

X

Son ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos base, aquellos que pueden formar sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos desvelados en la presente memoria que son ácidos en la naturaleza, por ejemplo, que contienen un resto COOH o tetrazol, son generalmente capaces de formar una gran diversidad de sales diferentes con diversas bases inorgánicas y/u orgánicas. Aunque dichas sales son generalmente farmacéuticamente aceptables para administración a animales y seres humanos, a menudo es deseable en la práctica aislar inicialmente un compuesto de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertir la última de nuevo en el compuesto de ácido libre por tratamiento con un reactivo ácido, y posteriormente convertir el ácido libre en una sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable. Estas sales de adición de bases pueden prepararse fácilmente usando técnicas convencionales, por ejemplo, por tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados, y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferiblemente, a presión reducida. Como alternativa, éstas también pueden prepararse mezclando soluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado, y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferiblemente, se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar que se completa la reacción y maximizar los rendimientos del producto de la sal sólida deseada.

Son bases que pueden usarse para preparar las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos base, aquellas que pueden formar sales de adición de bases no tóxicas, es decir, sales que contienen cationes farmacológicamente aceptables, tales como, cationes de metal alcalino (por ejemplo,

potasio y sodio), cationes de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio u otras sales de adición de amina solubles en agua, tales como N-metilglucamina- (meglumina), alcanolamonio inferior y otras de estas bases de aminas orgánicas.

Los compuestos isotópicamente marcados también están dentro del alcance de la presente divulgación. Como se usa en la presente memoria, un "compuesto isotópicamente marcado" se refiere a un compuesto desvelado en la presente memoria que incluye sales farmacéuticas y profármacos del mismo, cada uno como se ha descrito en la presente memoria, en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos desvelados en la presente memoria incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

Marcando isotópicamente los compuestos desvelados en la presente memoria, los compuestos pueden ser útiles en ensayos de distribución tisular en fármaco y/o sustrato. Son compuestos particularmente preferidos compuestos tritiados (^3H) y marcados con carbono-14 (^{14}C) por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio (^2H) puede producir determinadas ventajas terapéuticas producidas por una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento en la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, e incluso pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos desvelados en la presente memoria, incluyendo sales farmacéuticas y profármacos de los mismos, pueden prepararse por cualquier medio conocido en la técnica.

Los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros cis y trans) y todos los isómeros ópticos de un compuesto desvelado en la presente memoria (por ejemplo, enantiómeros R y S), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras, de dichos isómeros están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los compuestos, sales, profármacos, hidratos y solvatos desvelados en la presente memoria pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina, e isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Los

tautómeros existen en forma de mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En la forma sólida, normalmente predomina un tautómero. Incluso aunque pueda describirse un tautómero, todos los tautómeros están dentro del alcance de la presente divulgación.

Los atropisómeros también están dentro del alcance de la presente divulgación. Atropisómeros se refieren a compuestos que pueden separarse en isómeros rotacionalmente restringidos.

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto desvelado en la presente memoria y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser cualquiera de dichos vehículos conocido en la técnica incluyendo los descritos en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985). Las composiciones farmacéuticas de los compuestos desvelados en la presente memoria pueden prepararse por medios convencionales conocidos en la técnica incluyendo, por ejemplo, mezclar al menos un compuesto desvelado en la presente memoria con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas desveladas en la presente memoria pueden usarse en un ser humano o animal. Por lo tanto, un compuesto desvelado en la presente memoria puede formularse como una composición farmacéutica para administración oral, bucal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), tópica, rectal o intranasal o en una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Los compuestos desvelados en la presente memoria también pueden formularse para suministro prolongado de acuerdo con métodos bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Pueden encontrarse ejemplos de dichas formulaciones en las Patentes de Estados Unidos 3.119.742, 3.492.397, 3.538.214, 4.060.598 y 4.173.626.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede tomar la forma de, por ejemplo, un comprimido o cápsula preparado por medios convencionales con un excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como un agente de unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidropropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico); lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregante (por ejemplo,

77

almidón de patata o glicolato de almidón sódico); y/o agente humectante (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, una solución, jarabe o suspensión, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con un aditivo o aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un agente de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agente emulsionante (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículo no acuoso (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); y/o conservante (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición puede tomar la forma de comprimidos o grageas formulados de una manera convencional.

Los compuestos desvelados en la presente memoria pueden formularse para administración parenteral por inyección, incluyendo usando técnicas de caracterización convencionales o infusión. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener un agente de formulación tal como un agente de suspensión, estabilización y/o dispersión reconocido por los expertos en la materia. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua sin pirógenos estéril, antes de su uso.

Para administración tópica, un compuesto desvelado en la presente memoria puede formularse como una pomada o crema.

También pueden formularse compuestos desvelados en la presente memoria en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos

desvelados en la presente memoria pueden suministrarse convenientemente en forma de una solución o suspensión de un recipiente de pulverización con bomba que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente o nebulizador presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorofluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente o nebulizador presurizado puede contener una solución o suspensión del compuesto desvelado en la presente memoria. Pueden formularse cápsulas y cartuchos (realizados, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador que contengan una mezcla de polvo de un compuesto desvelado en la presente memoria y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Una dosis propuesta de un compuesto desvelado en la presente memoria para administración oral, parenteral o bucal al ser humano adulto medio para el tratamiento o prevención de una patología relacionada con TPO es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg. En ciertas realizaciones, la dosis propuesta es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg del principio activo por dosis unitaria. Independientemente de la cantidad de la dosis propuesta, la administración del compuesto puede realizarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Se disponen preferentemente formulaciones de aerosol para tratamiento o prevención de las afecciones indicadas anteriormente en el ser humano adulto medio de modo que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 10.000 mg, preferentemente, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto desvelado en la presente memoria. La dosis diaria global con un aerosol estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 100 mg. En ciertas realizaciones, la dosis diaria global con un aerosol generalmente estará dentro del intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Se disponen preferentemente formulaciones de combinación de aerosol para

tratamiento o prevención de las afecciones indicadas anteriormente en el ser humano adulto medio de modo que cada dosis medida o "descarga" de aerosol contenga de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de una combinación que comprende un compuesto desvelado en la presente memoria. En ciertas realizaciones, cada dosis medida o "descarga" de aerosol contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg de una combinación que comprende un compuesto desvelado en la presente memoria. En ciertas realizaciones, cada dosis medida o "descarga" de aerosol contiene de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de una combinación que comprende un compuesto desvelado en la presente memoria. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, proporcionando por ejemplo, 1, 2 o 3 dosis cada vez.

Las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento o prevención que comprenden administrar profármacos de al menos un compuesto desvelado en la presente memoria también están dentro del alcance de la presente divulgación.

Ensayos de glucosilceramida sintasa

Un ensayo enzimático que usa microsomas como una fuente de actividad glucosilceramida sintasa. Se suministra el sustrato de ceramida fluorescente a enzimas unidas a membrana como un complejo con albúmina. Después de la reacción, se separan ceramida y glucosilceramida y se cuantifican por HPLC de fase inversa con detección de fluorescencia.

Procedimiento

Preparación de Microsomas a partir de células de melanoma humano A375:

La suspensión celular se sonicó para completar la lisis celular seguido de centrifugación a 10.000 g durante 10 minutos a 4 °C.

El sobrenadante se clarificó por centrifugación adicional a 100.000 g durante 1 hora a 4 °C. El sedimento se resuspendió en tampón de lisis, se separó en alícuotas y se almacenó a -80 °C.

Ensayo de glucosilceramida sintasa

El sustrato y microsoma se combinaron 1:1, se mezclaron bien en un agitador de placas, se selló la placa y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora en oscuridad.

La reacción se detuvo con solución de parada en la placa de reacción y placa de análisis transferida.

Análisis de RP-HPLC

- columna: cartucho reemplazable MercuryMS™ (Phenomenex) (Luna C₈, 3 μm, 20 x 4 mm)
- sistema: Agilent 1100 con detector de fluorescencia serie Agilent 1200
- fase móvil: ácido fórmico 1% en metanol 81%, agua 19%, caudal 0,5 ml/min, ciclo isocrático, 4 min
- diluyente de muestra: ceramida C₈ 0,1 mM (bloqueador de adsorción) en isopropanol 50%, agua 50% (v/v)
- detección de fluorescencia: λ_{ex} = 470 nm, λ_{em} = 530 nm
- en estas condiciones, NBD C₆ GluCer tuvo un tiempo de retención de aproximadamente 1,7 min y NBD C₆ Cer se procesó a aproximadamente 2,1 min; los picos estaban claramente separados de la línea basal y se integraron automáticamente por el software de HPLC
- el % de conversión de sustrato a producto se usó como la lectura para ensayo de inhibidor para evitar variabilidad debida a error de dilución o evaporación de muestra.

Todos los compuestos ejemplificados tuvieron una CI₅₀ de menos de 5μM en el Ensayo Indicador.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Procedimiento general A: Formación de carbamato/urea con trifosgeno

A una suspensión de hidrocloreto de amina (1 equivalente) y trietilamina (3-4 equivalentes) en THF (concentración ~ 0,2 M) a temperatura ambiente se le añadió trifosgeno (0,35 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una pequeña cantidad de éter (1-2 ml). La sal de trietilamonio se retiró por filtración para proporcionar una solución transparente de isocianato en THF/éter.

A una solución del alcohol (1,5 equivalentes) en THF (concentración ~ 0,2 M) a temperatura ambiente se le añadió NaH [60%, aceite] (1,5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y la solución anterior (isocianato en THF/éter) se añadió gota a gota.

En un tratamiento convencional, la reacción se interrumpió con salmuera. La solución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO_2 , CHCl_3 y NH_3 2 N en MeOH) para proporcionar el carbamato correspondiente.

Como alternativa: A una suspensión de hidrocloreto de amina A (1 equivalente) y trietilamina (3-4 equivalentes) en THF (concentración ~) a temperatura ambiente se le añadió trifosgeno (0,35 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una pequeña cantidad de éter (1-2 ml). La sal de trietilamonio se retiró por filtración para proporcionar una solución transparente de isocianato en THF/éter.

A una solución de la amina B (1 equivalente) en THF (concentración ~ 1,0 M) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota la solución anterior (isocianato en THF/éter). La reacción se agitó durante un periodo de 18 h y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO_2 , CHCl_3 y NH_3 2 N en MeOH) para proporcionar la urea correspondiente.

Procedimiento general B: Alquilación con organocerio

Una suspensión de CeCl_3 (4 equivalentes) en THF (concentración ~) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota MeLi/Éter [1,6 M] (4 equivalentes). Se dejó que el complejo de organocerio se formara durante un periodo de 1 h y se añadió gota a gota una solución de nitrilo (1

equivalente) en THF (concentración 2,0 M). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La solución se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (~ 1 ml) seguido de la adición de una solución acuosa a 50% de hidróxido de amonio (~ 3 ml) hasta que se formó un precipitado y se sedimentó en el fondo del matraz. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró. El material en bruto se trató con una solución de HCl/dioxano [4,0 M]. El hidrocloreto de arilpropan-2-amina intermedio se trituró en éter y se usó como tal para la siguiente etapa. Como alternativa, la amina de base libre en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar la arilpropilamina correspondiente.

Procedimiento general C: Formación de urea con carbonil diimidazol (CDI)

Una solución de amina A (1 equivalente) y CDI (1,3 equivalente) en THF (concentración ~ 0,15 M) se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Una solución de la amina B (1,3 equivalente) en THF se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h más. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter. El compuesto deseado se precipitó y se retiró por filtración. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de Al₂O₃ básico, CHCl₃ y MeOH) o (cartucho de SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar la urea correspondiente.

Procedimiento general D: Formación de urea con trifosgeno

A una suspensión de amina A (1 equivalente) y trietilamina (4 equivalentes) en THF (concentración ~ 0,15 M) a temperatura ambiente se le añadió trifosgeno (0,35 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió la amina B (1,1 equivalente). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso [1,0 M], se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar la urea correspondiente.

Procedimiento general E: Acoplamiento de Suzuki

A una solución de haluro de arilo (1 equivalente) en una mezcla de DME/agua [4:1] (concentración ~ 0,2 M) se le añadió ácido borónico (2 equivalentes), catalizador de paladio (0,1-0,25 equivalentes) y carbonato sódico (2 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a microondas durante 25 min a 150 °C. Después de filtrar a través de un lecho de celite y de concentración, el producto en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar el aducto de acoplamiento correspondiente.

Como alternativa: A una solución de haluro de arilo (1 equivalente) en una mezcla de tolueno/agua [20:1] (concentración ~ 0,2 M) se le añadió ácido borónico (1,3-2,5 equivalentes), catalizador de paladio (0,05-0,15 equivalentes), triciclohexilfosfina (0,15-0,45 equivalentes) y fosfato potásico (5 equivalentes). La mezcla de reacción se sometió a microondas durante 25 min a 150 °C. Después de filtrar a través de un lecho de celite y de concentrar, el producto en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar el aducto de acoplamiento correspondiente.

Procedimiento general F: Hidrogenación

A una solución del sustrato en metanol, etanol o EtOAc (concentración ~ 0,2 M) se añadió un catalizador de paladio (20% p/p de sustrato). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H₂ hasta que se completó. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, seguido de dos enjuagues con cloroformo. El producto en bruto se concentró y se purificó en un aparato combiflash (cartucho SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar el producto hidrogenado. Como alternativa, el material en bruto se purificó por precipitación o recristalización.

Procedimiento general G: Ciclopropanación

A una mezcla de arilnitrilo (1 equivalente) y Ti(Oi-Pr)₄ (1,7 equivalentes), agitando

a -70 °C, se añadió gota a gota EtMgBr [3,0 M en éter] (1,1 equivalentes). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 1 h. A la mezcla anterior se le añadió gota a gota BF₃·Et₂O (3 equivalentes) a 25 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 2 h más y después se inactivó con HCl acuoso [2 M]. Después, la solución resultante se basificó añadiendo NaOH acuoso [2 M]. El material orgánico se extrajo con éter etílico. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc: 10/1 a 1/1) para dar la 1-aryl-ciclopropanamina correspondiente.

Procedimiento general H: Acoplamiento mediante reordenamiento de Curtius *in situ*

Una mezcla de ácido (1 equivalente), trietilamina (2,5 equivalentes), DPPA (1,0 equivalente) en tolueno (concentración ~ 0,3 M) se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió alcohol (1 equivalente). Después de la adición, la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con dicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por TLC prep. (EtOAc/MeOH 5:1, que contenía 1% de TEA) para proporcionar el carbamato correspondiente.

Procedimiento general I: Formación de amida usando EDCI

05

A una solución de amina (1 equivalente) en DMF o THF (concentración ~ 0,3 M) se le añadieron EDCI (1,2-2,5 equivalentes), HOBt (1,2-2,5 equivalentes), DIPEA (1,2-2,5 equivalentes) y trietilamina (unas pocas gotas). La mezcla de reacción se agitó y se añadió el ácido (1,2 equivalentes). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó por HPLCMS prep. o mediante un aparato combiflash (cartucho SiO_2 , CHCl_3 y NH_3 2 N en MeOH).

Preparación A

Intermedio 1

Hidrocloreto de 2-(3-bromofenil)propan-2-amina

A una solución de 3-bromobenzoato de metilo (15,0 g, 69,8 mmol) en THF (140 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió gota a gota una solución de MeMgBr /éter dietílico [3,0 M] (58 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La solución se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el material orgánico se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el alcohol correspondiente (14,9 g) que se usó sin purificación adicional.

A una solución de 2-(3-bromofenil)propan-2-ol (17,2 g, 79,8 mmol) en cloroacetónitrilo (160 ml) se le añadió ácido acético (14 ml). La mezcla de reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota H_2SO_4 (14 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, la reacción se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH [1,0 M] y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar la cloroacetamida correspondiente (21,4 g) que se usó sin purificación adicional.

A una solución de N-(2-(3-bromofenil)propan-2-il)-2-cloroacetamida (20,3 g) en etanol (120 ml) se le añadió ácido acético (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se retiró por filtración en una capa de celite. El filtrado se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La fase orgánica se trató con una solución acuosa de NaOH [1,0 M], se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El material en bruto se trató con una solución de HCl/dioxano [4 M]. El hidrocloreuro de 2-(3-bromofenil)propan-2-amina intermedio se trituró en éter y se usó como tal para la siguiente etapa (7,50 g, 43%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (ddd, J = 1,0, 1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,0, 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,71 (s, 6H) ppm.

Preparación B

Intermedio 2

hidrocloreuro de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina

A una solución de ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico (4,85 g, 22,8 mmol) en metanol (45 ml) se le añadió H₂SO₄ (4,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y la solución se concentró. El residuo se trató con una solución acuosa de NaOH [10% p/v] y el material orgánico se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el éster correspondiente (4,69 g, 91%) que se usó sin purificación adicional.

El intermedio de éster (4,69 g, 20,1 mmol) se convirtió en el intermedio 2 usando el mismo procedimiento indicado en intermedio de ejemplo 1 para proporcionar la sal de amonio correspondiente (3,94 g, rendimiento total de 67%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,67 - 7,57 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,7, 12,3 Hz, 1H), 1,77 (s, 6H) ppm.

Intermedio 3

hidrocloruro de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-amina

Se transformó ácido 5-bromo-2-fluorobenzoico en el intermedio 3 usando el mismo procedimiento indicado en ejemplo intermedio 2 para proporcionar la sal de amonio correspondiente (2,79 g, rendimiento total de 49%) en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 4

2-(3-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina

Se transformó ácido 3-bromo-2-fluorobenzoico en el intermedio 4 usando el mismo procedimiento indicado en intermedio de ejemplo 2 para proporcionar la amina correspondiente en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Intermedio 5

hidrocloruro de 2-(4-bromofenil)propan-2-amina

Usando el procedimiento general B, se convirtió bromobenzonitrilo (2,00 g, 11,0 mmol) en la 2-(4-bromofenil)propan-2-amina correspondiente, que se proporcionó en forma de un aceite de color pardo (1,20 g, 51%).

Preparación C

Intermedio 6

1,4-Diazabicyclo[3,2,2]nonano

A una solución agitada de 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonan-3-ona (1,0 g, 7,2 mmol) en 1,4-dioxano (7,2 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de litio y aluminio [2,0 M/THF] (4,1 ml, 8,2 mmol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición por etapas de 200 μ l de H₂O, 200 μ l de NaOH acuoso a 15%, y 600 μ l de H₂O. La mezcla se filtró a través de Celite que posteriormente se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró al vacío para proporcionar el producto (0,82 g, 90%) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,28-3,25 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 8H), 1,86-1,80 (m, 3H), 1,69-1,64 (m, 2H) ppm.

87

Preparación D

Intermedio 7

2-Metilquinuclidin-3-ol

Una solución de carbonato potásico (11,4 g, 82,8 mmol) e hidrato de quinuclidina (5,00 g, 20,4 mmol) se disolvió en H₂O (15,6 ml). Cuando se disolvió por completo, se añadió diclorometano (20,4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 2,79 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 2H), 2,57-2,55 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 4H) ppm.

La 2-metilenquinuclidin-3-ona (3,50 g) en etanol (30 ml) se redujo sobre Pd a 10%/C (50% en peso) en una atmósfera de H₂. Cuando se juzgó completa según TLC (~3 días), el catalizador se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto deseado (2,80 g, 80%) que se obtuvo y se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 3,37-3,31 (m, 1H), 3,21-3,13 (m, 2H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 4H), 1,34 (d, J = 7,6 Hz, 3H) ppm.

A 2-metilquinuclidin-3-ona (0,50 g, 3,60 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de litio y aluminio [1,0 M/THF] (4,1, 4,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición por etapas de 116 µl de H₂O, 116 µl de NaOH acuoso a 15% y 348 µl de H₂O. La mezcla se filtró a través de Celite que posteriormente se lavó con EtOAc. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto (0,48 g, 95%) que se usó sin purificación adicional en forma de una mezcla 2:1 de diastereómeros.

Preparación E

Intermedio 8**1-azabicyclo[3,2,2]nonan-4-ol**

A 1-azabicyclo[3,2,2]nonan-4-ona (0,20 g, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano (2,8 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de litio y aluminio [1,0 M/THF] (1,7 ml, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 15 minutos. La reacción se interrumpió mediante la adición por etapas de 46 μ l de H₂O, 46 μ l de NaOH acuoso a 15% y 138 μ l de H₂O. La mezcla se filtró a través de Celite, que posteriormente se lavó con EtOAc. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar el producto (0,19 g, 96%) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90-3,86 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,96-2,91 (dd, J = 9,2, 6,8 Hz, 1H), 2,86-2,75 (m, 3H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,34-2,27 (s a, 1H), 1,98-1,86 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,51-1,35 (m, 1H) ppm.

Preparación F

Intermedio 9

1-Azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ol

A una mezcla de metóxido sódico (2,00 g, 37,9 mmol) en metanol (9 ml) a 0 °C se le añadió metil éster hidrocloreto de glicina (4,76 g, 37,9 mmol) e itaconato de dimetilo (5,00 g, 31,6 mmol.) La reacción se calentó a reflujo durante 16 horas antes de enfriar a temperatura ambiente. El sólido se retiró por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con HCl 5 N (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 (dd, J = 82,0, 17,6 Hz), 3,74-3,64 (m, 8H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H) ppm.

A 1-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de metilo (3,40 g, 16,0 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió borano-THF [1,0 M/THF] (32,0 ml, 32,0 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 hora y después se enfrió a temperatura ambiente, donde se dejó en agitación durante 12 horas más. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución saturada de carbonato potásico (5,52 g en 20 ml H₂O) y se calentó a reflujo durante 1 hora más antes de enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se hizo ácido mediante la adición de HCl 5 N (25 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). Después, el pH de la fase acuosa se hizo básico mediante la adición de carbonato potásico sólido. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (5 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,29 (ABc, 2H, J = 24,0, 16,8 Hz), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H) ppm.

A una solución a reflujo de terc-butóxido potásico (2,46 g, 22,0 mmol) en tolueno (32 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidina-3-

carboxilato de metilo (2,00 g, 10,0 mmol) en tolueno (10 ml) durante 1 hora. La reacción se dejó en agitación y durante 3 horas más a reflujo antes de enfriar en primer lugar a temperatura ambiente y después enfriar a -10 °C. Después, se añadió ácido acético (1,3 ml) con agitación. La fase de tolueno se extrajo con HCl 5 N (4 x 50 ml). Las fases acuosas combinadas se calentaron a 110 °C durante 8 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el volumen se redujo a la mitad al vacío. El pH de la mezcla de reacción se hizo básico mediante la adición de carbonato potásico sólido. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Al producto en bruto se le añadió éter etílico. El sólido se retiró por filtración para proporcionar el producto deseado (0,30 g, 27%) que se usó sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,05-2,96 (m, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,72-2,66 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,78-1,71 (m, 1H) ppm.

La 1-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (0,30 g, 2,7 mmol) en etanol (2-3 ml) se redujo sobre PtO_2 (50% en peso) en una atmósfera de H_2 . Después de agitar durante 4 horas, el catalizador se retiró por filtración y la torta de filtró se lavó con etanol. El etanol se retiró al vacío para proporcionar el producto deseado (0,29 g, 95%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,36-4,35 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,63-2,57 (m, 2H), 2,48-2,44 (dd, $J = 10,0, 3,2$ Hz, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 1H) ppm.

Preparación G

Intermedio 10

(R)-3-metilquinuclidin-3-amina y (S)-3-metilquinuclidin-3-amina

A una solución bien agitada de MeLi [3,0 M/éter dietílico] (67,0 ml, 201 mmol) en éter dietílico anhidrido (150 ml) a -78 °C se le añadió, gota a gota, una solución de quinuclidin-3-ona (12,5 g, 100 mmol) en éter dietílico (100 ml). La solución resultante se mantuvo a -78 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió gota a gota agua (60 ml) a 0 °C y la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna de óxido de aluminio neutro (0-

MeOH a 20% en CHCl_3) para dar 3-metilquinuclidin-3-ol (10,0 g, 71%) en forma de un sólido de color amarillo claro. A acetonitrilo en agitación (250 ml) a 0 °C se le añadió lentamente ácido sulfúrico concentrado (100 ml). La solución resultante se añadió gota a gota a una mezcla de 3-metilquinuclidin-3-ol (9,10 g, 64,5 mmol) en acetonitrilo (250 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, después se enfrió con un baño de hielo y se basificó con una solución acuosa de hidróxido sódico a pH 10. La mezcla se extrajo con 5:1 (v/v) de $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$. La fase orgánica se concentró para proporcionar un residuo que se diluyó con HCl ac. 2 N y se lavó con 5:1 (v/v) de $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$. Después, la fase acuosa resultante se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con 5:1 (v/v) de $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 9,5 g (82%) del compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo claro. Los 2 enantiómeros del intermedio anterior se separaron el uno del otro usando una columna quiral en un sistema de cromatografía de fluidos supercríticos (SFC).

Una solución del intermedio de acetamida quiral anterior (9,50 g, 52,0 mmol) en HCl conc. (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 días, se enfrió con un baño de hielo y se neutralizó con una solución acuosa de hidróxido sódico a pH 1. La mezcla se lavó con 5:1 (v/v) de $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$. Después, la fase acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con 5:1 (v/v) de $\text{CHCl}_3/i\text{-PrOH}$. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 5,00 g (69%) del compuesto quiral deseado en forma de un semisólido de color amarillo claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 2,72-2,39 (m, 6H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,43-1,36 (m, 2H), 1,23-1,17 (m, 1H), 1,09 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ 65,3, 48,3, 46,6, 46,4, 34,2, 30,0, 24,8, 22,8 ppm. Pureza: > 99% (GC-MS); tiempo de retención 6,63 min; (M) 140,1.

Preparación H

Intermedio 11

2-(3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il)propan-2-amina

A una suspensión agitada de 4-fluorobenzamida (70,00 g, 503,1 mmol) en tolueno (900 ml) se le añadió cloruro de clorocarbonil sulfenilo (83,0 ml, 1,00 mol). La mezcla se calentó durante una noche a 60 °C y se concentró. El sólido de color castaño resultante se trituró con cloruro de metileno (200 ml), se recogió por filtración por succión y se enjuagó con más cantidad de cloruro de metileno (4 x 70 ml). El producto en bruto se impregnó sobre sílice (100 g) y se sometió a cromatografía en un embudo de filtro grande cargado en seco con sílice, usando un gradiente de hexano/acetato de etilo. El producto, 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxatiazol-2-ona, se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (55,98 g, 56%).

A una solución agitada de 5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxatiazol-2-ona (42,80 g, 217,1 mmol) en o-diclorobenceno (600 ml) se le añadió propiolato de etilo (66,0 ml, 651 mmol). La mezcla se calentó durante una noche a 135 °C y se concentró. El aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar 3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color dorado pálido (17,35 g, 32%). El isómero más polar, 3-(4-fluorofenil)isotiazol-4-carboxilato de etilo (generado en una proporción ~57/43 frente al producto deseado), se descartó.

A una solución agita y enfriada (0 °C) de 3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-carboxilato de etilo (38,50 g, 153,2 mmol) en THF (400 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 128 ml, 384 mmol), durante 20 minutos. Después de 1,5 horas más a 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición lenta de acetato de etilo (20 ml) y se concentró. El residuo se recogió en NH₄Cl acuoso (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El sirope de color ámbar resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar 2-(3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il)propan-2-ol en forma de un sólido blando de color dorado (29,02 g, 80%).

Se recogió 2-(3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il)propan-2-ol (29,00 g, 122,2 mmol) en

cloruro de tionilo (75 ml). La mezcla se enfrió brevemente (baño de hielo) y se agitó. Después de 4 horas, la reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y NaHCO_3 acuoso (300 ml). La fase orgánica se combinó con una reextracción de la fase acuosa (acetato de etilo, 1 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar una mezcla de producto de 5-(2-cloropropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)isotiazol y y subproducto de eliminación de 3-(4-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)isotiazol (proporción ~63/39) en forma de un aceite de color ámbar oscuro (29,37 g). Este material se usó sin purificación en la siguiente reacción.

A una solución agitada del producto de la etapa anterior en DMSO (80 ml) se le añadió azida sódica (14,89 g, 229,0 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante una noche, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua (6 x 400 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar una mezcla de 5-(2-azidopropan-2-il)-3-(4-fluorofenil)isotiazol y 3-(4-fluorofenil)-5-(prop-1-en-2-il)isotiazol (proporción ~56/44) en forma de un aceite de color ámbar oscuro (29,10 g). Este material se usó sin purificación en la siguiente reacción.

El producto de la etapa anterior se combinó con paladio al 10% sobre carbono (50% de agua; 7,50 g) y se recogió en metanol (350 ml). La suspensión en agitación se sometió a un ciclo de vacío y purga con nitrógeno tres veces. Después de una evacuación adicional, la reacción se extrajo de nuevo con gas de hidrógeno (depósito de globo) y se agitó durante una noche. La reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se combinó con enjuagues de metanol del Celite y se concentró. El aceite de color ámbar resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de cloruro de metileno/metanol para proporcionar 2-(3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il)propan-2-amina en forma de un aceite viscoso de color ámbar (14,23 g, 49% en 3 etapas).

Se están usando o se persiguen varios enfoques para el tratamiento de LSD, la mayoría de los cuales se centran en la terapia de reemplazo enzimático para su uso solamente en el tratamiento de la enfermedad. Están disponibles en el mercado

numerosas terapias de reemplazo enzimático aprobadas para tratar LSD (por ejemplo, Myozyme® para enfermedad de Pompe, Aldurazyme® para Mucopolisacaridosis I, Cerezyme® para enfermedad de Gaucher y Fabrazyme® para enfermedad de Fabry). Adicionalmente, los inventores han identificado varias moléculas pequeñas para su uso solamente en el tratamiento de LSD. Los métodos terapéuticos de la invención descritos en la presente memoria proporcionan opciones de tratamiento para el facultativo que se enfrenta al tratamiento de diversas enfermedades de almacenamiento lisosómico, como se describe en detalle posteriormente.

En ciertos aspectos de la invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar una enfermedad metabólica, tal como una enfermedad de almacenamiento lisosómico (LSD), solos o como una terapia de combinación con una terapia de reemplazo enzimático. En otros aspectos de la invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse para inhibir o reducir la actividad de GCS en un sujeto al que se ha diagnosticado una enfermedad metabólica, tal como una LSD, solos o como una terapia de combinación con una terapia de reemplazo enzimático. En otros aspectos de la invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse para reducir y/o inhibir la acumulación de un material almacenado (por ejemplo, sustrato lisosómico) en un sujeto al que se ha diagnosticado una enfermedad metabólica, tal como una LSD. En ciertas realizaciones de los aspectos anteriores, la LSD es Gaucher (tipo 1, tipo 2 o tipo 3), Fabry, gangliosidosis de GM1 o gangliosidosis de GM2 (por ejemplo, Deficiencia de Activador de GM2, Tay-Sachs y Sandhoff). La Tabla 1 enumera numerosas LSD e identifica la enzima deficiente correspondiente que puede usarse como una ERT en los aspectos anteriores de la invención.

En otros escenarios puede ser necesario proporcionar SMT a un paciente cuya afección requiera la reducción de sustratos en el cerebro y por lo tanto no sea tratable por administración sistémica de ERT. Aunque la administración directa intracerebroventricular o intratecal puede reducir los niveles de sustrato en el cerebro, la administración sistémica de ERT no es apta para LSD con implicación del Sistema Nervioso Central (SNC) debido a su incapacidad para cruzar la Barrera Hematoencefálica (BBB) y la SMT puede resultar beneficiosa en pacientes que tengan actividades enzimáticas residuales en el SNC.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona SMT a un paciente para tratar un cáncer y/o una enfermedad metabólica, tal como una enfermedad de almacenamiento lisosómico. La SMT puede incluir una o más moléculas pequeñas. La SMT incluye administrar al paciente compuestos de la presente invención. En realizaciones particulares, el compuesto es (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato o Quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato o combinaciones de los mismos.

En ciertas realizaciones, pueden usarse compuestos de la invención tales como, por ejemplo, (S)-Quinuclidin-3-il(2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato y Quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato para el tratamiento de prácticamente cualquier enfermedad de almacenamiento resultante de un defecto en la ruta de glicosfingolípidos (por ejemplo Gaucher (es decir, tipo 1, tipo 2,, tipo 3), Fabry, gangliosidosis de GM1, gangliosidosis de GM2 (por ejemplo, Deficiencia del Activador de GM2, Tay-Sachs y Sandhoff)). En una realización particularmente preferida, se usa (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir y/o reducir la acumulación de Gb3 y/o liso-Gb3 en un paciente con enfermedad de Fabry, solo o como una terapia de combinación con terapia de reemplazo enzimático (véase Ejemplos). En una realización preferida, la terapia de reemplazo enzimático incluye administrar alfa-galactosidasa A al paciente con Fabry. De hecho, los ejemplos posteriores demuestran que un inhibidor de GCS de la invención reduce eficazmente el almacenamiento de Gb3 y liso-Gb3 en un modelo de ratón de enfermedad de Fabry, apoyando de este modo su uso como un enfoque viable para el tratamiento de enfermedad de Fabry. Además, los datos de terapia de combinación *in vivo* proporcionados en los Ejemplos sugieren fuertemente que un enfoque terapéutico combinado podría ser tanto aditivo como complementario.

En ciertas realizaciones, pueden usarse compuestos de la invención, tales como, por ejemplo, (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato y Quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato para reducir el nivel de GluCer y GluSph en el cerebro de un sujeto al que se ha diagnosticado enfermedad de Gaucher neuropática, solo o en combinación con ERT (por ejemplo, administración de

glucocerebrosidasa).

Los regímenes de dosificación para un componente de terapia de moléculas pequeñas de una terapia de combinación de la invención se determinan generalmente por el especialista clínico experto y se espera que varíen significativamente dependiendo de la enfermedad de almacenamiento particular que se trate y el estado clínico del individuo aquejado particular. Los principios generales para determinar un régimen de dosificación para una SMT dada de la invención para el tratamiento de cualquier enfermedad de almacenamiento se conocen bien por el experto en la materia. Pueden obtenerse directrices para los regímenes de dosificación de cualquiera de las muchas referencias bien conocidas en la técnica sobre este tema. Están disponibles directrices adicionales, entre otros, de una revisión de las referencias específicas citadas en la presente memoria. En ciertas realizaciones, dichas dosificaciones pueden variar de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg (por ejemplo, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15, mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg y 60 mg/kg) por administración intraperitoneal, oral o equivalente de una a cinco veces al día. Dichas dosificaciones pueden variar de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg, preferentemente de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg por administración oral, intraperitoneal o equivalente de una a cinco veces al día. En una realización, las dosis varían de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día (por ejemplo, 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 110 mg/día, 120 mg/día, 130 mg/día, 140 mg/día, 150 mg/día, 160 mg/día, 170 mg/día, 180 mg/día, 190 mg/día, 200 mg/día, 210 mg/día, 220 mg/día, 230 mg/día, 240 mg/día, 250 mg/día, 260 mg/día, 270 mg/día, 280 mg/día, 290 mg/día, 300 mg/día). Un intervalo de dosis oral particularmente preferida es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, en el que la dosis se administra dos veces al día. Un intervalo de dosis oral particular para un compuesto de la presente invención es de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 600 mg/kg/día. Un intervalo de dosis oral particular para un compuesto de la presente invención es de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 120 mg/kg/día, por ejemplo, 1

mg/kg/día, 5 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, 15 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 25 mg/kg/día, 30 mg/kg/día, 35 mg/kg/día, 40 mg/kg/día, 45 mg/kg/día, 50 mg/kg/día, 55 mg/kg/día o 60 mg/kg/día, 65 mg/kg/día, 70 mg/kg/día, 75 mg/kg/día, 80 mg/kg/día, 85 mg/kg/día, 90 mg/kg/día, 95 mg/kg/día, 100 mg/kg/día, 105 mg/kg/día, 110 mg/kg/día, 115 mg/kg/día o 120 mg/kg/día.

En ciertas realizaciones, la invención está relacionada con terapias de combinación de SMT que usan compuestos de la invención y terapia ERT para el tratamiento de enfermedades de almacenamiento lisosómico. Se expone en la Tabla 1 una lista parcial de enfermedades de almacenamiento lisosómico conocidas que pueden tratarse de acuerdo con la invención, que incluye el nombre común de la enfermedad, material almacenado y la deficiencia enzimática correspondiente (adaptada de la Tabla 38-4 de Kolodny *et al.*, 1998, *Id.*).

TABLA 1

Enfermedades de almacenamiento lisosómico

Enfermedad	Material Almacenado	Deficiencia Enzimática
------------	---------------------	------------------------

Esfingolipidosis

Gaucher	Glucocerebrósido, glucosilesfingosina	Glucocerebrosidasa
Niemann-Pick	Esfingomielina	Esfingomielinasa
Niemann -Pick B	Esfingomielina	Esfingomielinasa

Farber	Ceramida	Ceramidasa
Gangliosidosis de G _{M1}	Gangliósido glicoproteína	G _{M1} , G _{M1} -gangliósido-β- galactosidasa
gangliosidosis de G _{M2} (Sandhoff)	Gangliósido G _{M2} , globosida	Hexosaminidasa A y B
Tay-Sachs	Gangliósido G _{M2}	Hexosaminidasa A
Krabbe	Galactosilceramida	β-Galactocerebrosidasa

Mucopolisacaridosis

Hurler-Scheie (MPS I)	Dermatán sulfato, heparín sulfato	α-L-iduronidasa
Hunter (MPS II)	Dermatán sulfato, heparín sulfato	Iduronato sulfatasa

Sanfilippo (MPS III)

Tipo A	Heparán sulfato	Heparán-N-sulfatasa
Tipo B	Heparán sulfato	N-acetil-α-glucosaminidasa
Tipo C	Heparán sulfato	Acetil CoA: α- glucosaminida acetil- transferasa
Tipo D	Heparán sulfato	N-acetil-α-glucosamino-6-

sulfatasa

Marquio (MPS IV)

Tipo A	Keratán sulfato	Galactosamina-6-sulfatasa
Tipo B	Keratán sulfato	β-galactosidasa
Maroteaux-Lamy (MPS VI)	Dermatán sulfato	Galactosamina-4-sulfatasa(arilsulfatasa B)

Sly (MPS VII)	Dermatán sulfato, heparán Sulfato	β-glucuronidasa
---------------	-----------------------------------	-----------------

Mucosulfatidosis	Sulfatidas, mucopolisacáridos	Arilsulfatasa A, B y C, otras sulfatasas
------------------	-------------------------------	--

Mucolipidosis

Sialidosis	Sialiloligosacáridos, glicoproteínas	α-neuraminidasa
------------	--------------------------------------	-----------------

Mucolipidosis II	Sialiloligosacáridos, glicoproteínas, glicolípidos	Suero alto, bajas enzimas de fibroblastos; N-acetil-glucosamino-1-fosfato transferasa
------------------	--	---

Mucopolidosis III	Glicoproteínas, glicolípidos	Igual que la anterior
Mucopolidosis IV	Glicolípidos, glicoproteínas	Proteína transm Mcoln1

Otras enfermedades de Metabolismo de Carbohidratos Complejo

Fabry	Globotriaosilceramida(Gb3), liso-Gb3	α -galactosidasa A
Schindler	Glicopéptidos ligados a O	α -N- acetilgalactosaminidasa
Pompe	Glicógeno	α -glucosidasa
Enfermedad almacenamiento de ácido siálico	de Ácido siálico libre	Desconocido
Fucosidosis	Fucoglicolípidos, fucosiloligosacáridos	α -fucosidasa
Manosidosis	Manosiloligosacáridos	α -manosidasa
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina	Aspartilglucosamina amidasa
Wolman	Colesteril Triglicéridos	ésteres, Lipasa ácida

Lipofuscinosas Ceroides Neuronales (NCL)*

NCL Infantil	Depósitos granulares, Saposinas A y D tioesterasa	osmófilos	Palmitoil-proteína tioesterasa (PPT1)	
Infantil tardía	Perfiles subunidad c de ATP sintasa	curvilíneos,	Tripeptidil (TPP1)	proteasa 1
Variante Finlandesa	Perfiles de huella/rectilíneos, subunidad c de ATP sintasa		CLN5	
Variante	Perfiles de huella/rectilíneos, subunidad c de ATP sintasa		CLN6	
Juvenil	Perfil de huella, subunidad c de ATP sintasa		CLN3	
Adulto	Variable		Desconocido	
Epilepsia Septentrional	Perfil rectilíneo, subunidad c de ATP sintasa		CLN8	
Variante turca	Perfiles de huella/rectilíneos- constituyentes desconocidos		Desconocido	

Enfermedades lisosomales de transporte y metabolismo del colesterol

Niemann-Pick de tipo C	Colesterol no esterificado	NPC1 o NPC2
------------------------	----------------------------	-------------

* Davidson *et al.*, The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Clinical Features and Molecular Basis of Disease. In Barranger JA y Cabrera-Salazar MA (Eds) Lysosomal Storage Disorders. 2007. pp. 371-388. Springer, Nueva York, Estados Unidos.

Puede usarse cualquier método conocido por el experto en la materia para controlar el estado de enfermedad y la eficacia de una terapia de combinación de la invención. Los controles clínicos del estado de enfermedad pueden incluir pero sin limitación volumen del órgano (por ejemplo hígado, bazo), hemoglobina, recuento de eritrocitos, hematocrito, trombocitopenia, caquexia (debilitamiento) y niveles de quitinasa en plasma (por ejemplo quitotriosidasa). Se sabe que la quitotriosidasa, una enzima de la familia de quitinasa, se produce por macrófagos en niveles altos en sujetos con enfermedades de almacenamiento lisosómico (véase Guo *et al.*, 1995, J. Inherit. Metab. Dis. 18, 717-722; den Tandt *et al.*, 1996, J. Inherit. Metab. Dis. 19, 344-350; Dodelson de Kremer *et al.*, 1997, Medicina (Buenos Aires) 57, 677-684; Czartoryska *et al.*, 2000, Clin. Biochem. 33, 147-149; Czartoryska *et al.*, 1998, Clin. Biochem. 31, 417-420; Mistry *et al.*, 1997, Baillieres Clin. Haematol. 10, 817-838; Young *et al.*, 1997, J. Inherit. Metab. Dis. 20, 595-602; Hollak *et al.*, 1994, J. Clin. Invest. 93, 1288-1292). La quitotriosidasa se mide preferentemente junto con enzima conversora de angiotensina y fosfatasa ácida no resistente a tartrato para controlar la respuesta a tratamiento de pacientes con Gaucher.

Los métodos y formulaciones para administrar las terapias de combinación de la invención incluyen todos los métodos y formulaciones bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1980 y años posteriores, 16ª edición y posteriores ediciones, A. Oslo editor, Easton Pa.; Controlled Drug Delivery, 1987, 2ª rev., Joseph R. Robinson y Vincent H. L. Lee, eds., Marcel Dekker, ISBN: 0824775880; Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, 1999, Edith Mathiowitz, John Wiley y Sons, ISBN: 0471148288; Patente de Estados Unidos Nº 6.066.626 y referencias citadas en la misma; véase también referencias citadas en secciones posteriores).

De acuerdo con la invención, se proporcionan los siguientes enfoques generales para terapia de combinación en el tratamiento de enfermedades de almacenamiento

lisosómico. Cada enfoque general implica combinar terapia de reemplazo enzimático con terapia de moléculas pequeñas de una manera coherente con la optimización del beneficio clínico minimizando a la vez las desventajas asociadas con el uso de cada terapia por sí sola.

En una realización de la invención, se administra terapia de reemplazo enzimático (sola o en combinación con terapia de moléculas pequeñas) para iniciar el tratamiento (es decir, para compactar el sujeto), y se administra terapia de moléculas pequeñas después de la fase de compactación para conseguir y mantener un efecto terapéutico a largo plazo estable sin la necesidad de inyecciones de ERT intravenosas frecuentes. Por ejemplo, puede administrarse terapia de reemplazo enzimático por vía intravenosa (por ejemplo durante un periodo de una a dos horas) una vez, semanalmente, una vez cada dos semanas, o una vez cada dos meses, durante varias semanas o meses, o más tiempo (por ejemplo, hasta que un órgano indicador implicado tal como bazo o hígado muestre una reducción en tamaño). Además, la fase de ERT del tratamiento de compactación inicial puede realizarse sola o en comparación con una terapia de moléculas pequeñas. Un componente terapéutico de moléculas pequeñas se prefiere particularmente cuando la molécula pequeña sea compatible con la administración oral, proporcionando de este modo alivio adicional de intervención intravenosa frecuente.

Alternar entre ERT y SMT, o complementar SMT con ERT según se necesite, proporciona una estrategia para aprovechar simultáneamente las fortalezas y abordar las debilidades asociadas con cada terapia cuando se usan por sí solas. Una ventaja de ERT, usada para compactación y/o para cuidado a más largo plazo, es la experiencia clínica mucho más amplia disponible para informar las decisiones del facultativo. Además, un sujeto puede valorarse eficazmente con ERT durante la fase de compactación, por ejemplo, controlando los metabolitos bioquímicos en orina u otras muestras corporales, o midiendo el volumen del órgano afectado. Una desventaja de ERT, sin embargo, es la frecuencia de la administración requerida, que implica típicamente inyección intravenosa semanal o bisemanalmente debido a la reacumulación constante del sustrato. El uso de terapia de moléculas pequeñas para reducir la cantidad de o inhibir la acumulación de sustrato en un paciente puede a su vez reducir la frecuencia de administración de ERT.

Por ejemplo, se puede ofrecer en un régimen de dosificación de terapia de reemplazo enzimático bisemanal un "descanso de ERT" (por ejemplo, usando una SMT) de modo que las inyecciones enzimáticas frecuentes no sean terapia requerida. Además, tratar una enfermedad de almacenamiento lisosómico con terapia de combinación puede proporcionar enfoques terapéuticos complementarios. De hecho, como se demuestra en los ejemplos posteriores, una terapia de combinación de SMT y ERT puede proporcionar mejoras significativas sobre una de las plataformas terapéuticas por sí sola. Estos datos sugieren que la terapia de combinación usando SMT y ERT puede ser tanto aditiva como complementaria. En una realización, puede usarse ERT como una estrategia de compactación (es decir, para iniciar el tratamiento), seguida de o complementada simultáneamente con SMT usando el compuesto de la presente invención. En otra realización, se trata a un paciente en primer lugar con SMT usando el compuesto de la presente invención, seguido de o simultáneamente complementada con ERT. En otras realizaciones, se usa una SMT para inhibir o reducir la acumulación adicional de sustrato (o reacumulación de sustrato si se usa después de compactación con ERT) en un paciente con una enfermedad de almacenamiento lisosómico, y opcionalmente se proporciona ERT según se requiera para reducir cualquier acumulación de sustrato adicional. En una realización, la presente invención proporciona un método de terapia de combinación para el tratamiento de un sujeto al que se ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico que comprende alternar entre la administración de una terapia de reemplazo enzimática y una terapia de moléculas pequeñas. En otra realización, esta invención proporciona un método de terapia de combinación para el tratamiento de un sujeto al que se ha diagnosticado que tiene una enfermedad de almacenamiento lisosómico que comprende administrar simultáneamente una terapia de reemplazo enzimático y una terapia de moléculas pequeñas. En las diversas terapias de combinación de la invención, se entenderá que la administración de terapia de moléculas pequeñas puede realizarse antes de, simultáneamente con, o después de, la administración de terapia de reemplazo enzimático. De forma similar, la administración de terapia de reemplazo enzimático puede realizarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de terapia de moléculas pequeñas.

En cualquiera de las realizaciones de la presente invención, la enfermedad de almacenamiento lisosómico se selecciona del grupo que consiste en Gaucher (tipos 1, 2 y 3), Niemann-Pick, Farber, gangliosidosis de G_{M1} , gangliosidosis de G_{M2} (por ejemplo, Deficiencia del Activador de $GM2$, Tay-Sachs y Sandhoff), Krabbe, Hurler-Scheie (MPS I), Hunter (MPS II), Sanfilippo (MPS III) Tipo A, Sanfilippo (MPS III) Tipo B, Sanfilippo (MPS III) Tipo C, Sanfilippo (MPS III) Tipo D, Marquio (MPS IV) Tipo A, Marquio (MPS IV) Tipo B, Maroteaux-Lamy (MPS VI), Sly (MPS VII), mucosulfatidosis, sialidosis, mucopolipidosis II, mucopolipidosis III, mucopolipidosis IV, Fabry, Schindler, Pompe, enfermedad de almacenamiento de ácido siálico, fucosidosis, manosidosis, aspartilglucosaminuria, Wolman y lipofuscinosis ceroides neuronal.

Además, la ERT proporciona una cantidad eficaz de al menos una de las siguientes enzimas: glucocerebrosidasa, esfingomielinasa, ceramidasa, G_{M1} -gangliósido-beta-galactosidasa, hexosaminidasa A, hexosaminidasa B, beta-galactocerebrosidasa, alfa-L-iduronidasa, iduronato sulfatasa, heparán-N-sulfatasa, N-acetil-alfa-glucosaminidasa, acetil CoA:alfa-glucosaminida acetil-transferasa, N-acetil-alfa-glucosamina-6-sulfatasa, galactosamina-6-sulfatasa, beta-galactosidasa, galactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B), beta-glucuronidasa, arilsulfatasa A, arilsulfatasa C, alfa-neuraminidasa, N-acetil-glucosamina-1-fosfato transferasa, alfa-galactosidasa A, alfa-N-acetilgalactosaminidasa, alfa-glucosidasa, alfa-fucosidasa, alfa-manosidasa, aspartilglucosamina amidasa, lipasa ácida, palmitoil-proteína tioesterasa (CLN-1), PPT1, TPP1, CLN3, CLN5, CLN6, CLN8, NPC1 o NPC2.

De acuerdo con la invención, la SMT y/o ERT producen una disminución en al menos uno de los siguientes materiales almacenados: glucocerebrósido, esfingomielina, ceramida, G_{M1} -gangliósido, G_{M2} -gangliósido, globósido, galactosilceramida, dermatán sulfato, heparán sulfato, keratán sulfato, sulfatidas, mucopolisacáridos, sialiloligosacáridos, glicoproteínas, sialiloligosacáridos, glicolípidos, globotriaosilceramida, glicopéptidos ligados a O, glicógeno, ácido siálico libre, fucoglicolípidos, fucosiloligosacáridos, manosiloligosacáridos, aspartilglucosamina, colesterol ésteres, triglicéridos, depósitos osmófilos granulares - Saposinas A y D, subunidad c de ATP sintasa, NPC1 o NPC2.

En ciertas realizaciones de la invención, la terapia de moléculas pequeñas comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de (S)-quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato (véase Figura 2A). En otras realizaciones, la terapia de moléculas pequeñas comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato (véase Figura 2B). La terapia de moléculas pequeñas puede incluir administrar a un sujeto uno o más compuestos. En ciertas realizaciones, al menos uno del compuesto es un compuesto de la presente invención, tal como los mostrados en las Figuras 2A y/o 2B.

La terapia de reemplazo enzimático puede provocar respuestas inmunitarias no deseadas. En consecuencia, pueden usarse agentes inmunosupresores junto con un componente de terapia de reemplazo enzimático de una terapia de combinación de la invención. Dichos agentes pueden usarse también con un componente de terapia de moléculas pequeñas, pero la necesidad de intervención aquí es generalmente menos probable. Puede emplearse cualquier agente inmunosupresor conocido por el experto en la materia junto con una terapia de combinación de la invención. Dichos agentes inmunosupresores incluyen pero sin limitación ciclosporina, FK506, rapamicina, CTLA4-Ig y agentes anti-TNF tales como etanercept (véase por ejemplo Moder, 2000, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 84, 280-284; Nevins, 2000, *Curr. Opin. Pediatr.* 12, 146-150; Kurlberg *et al.*, 2000, *Scand. J. Immunol.* 51, 224-230; Ideguchi *et al.*, 2000, *Neuroscience* 95, 217-226; Potter *et al.*, 1999, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 875, 159-174; Slavik *et al.*, 1999, *Immunol. Res.* 19, 1-24; Gaziev *et al.*, 1999, *Bone Marrow Transplant.* 25, 689-696; Henry, 1999, *Clin. Transplant.* 13, 209-220; Gummert *et al.*, 1999, *J. Am. Soc. Nephrol.* 10, 1366-1380; Qi *et al.*, 2000, *Transplantation* 69, 1275-1283). El anticuerpo anti-receptor de IL2 (subunidad alfa) daclizumab (por ejemplo Zenapax.TM.), que se ha demostrado que es eficaz en pacientes con trasplante, también puede usarse como un agente inmunosupresor (véase por ejemplo Wiseman *et al.*, 1999, *Drugs* 58, 1029-1042; Beniaminovitz *et al.*, 2000, *N. Engl. J. Med.* 342, 613-619; Ponticelli *et al.*, 1999, *Drugs R. D.* 1, 55-60; Berard *et al.*, 1999, *Pharmacotherapy* 19, 1127-1137; Eckhoff *et al.*, 2000, *Transplantation* 69, 1867-1872; Ekberg *et al.*, 2000, *Transpl. Int.* 13, 151-159). Los agentes inmunosupresores adicionales incluyen pero sin limitación anti-CD2 (Branco *et*

139

et al., 1999, *Transplantation* 68, 1588-1596; Przepiorka *et al.*, 1998, *Blood* 92, 4066-4071), anti-CD4 (Marinova-Mutafchieva *et al.*, 2000, *Arthritis Rheum.* 43, 638-644; Fishwild *et al.*, 1999, *Clin. Immunol.* 92, 138-152) y ligando anti-CD40 (Hong *et al.*, 2000, *Semin. Nephrol.* 20, 108-125; Chirmule *et al.*, 2000, *J. Virol.* 74, 3345-3352; Ito *et al.*, 2000, *J. Immunol.* 164, 1230-1235).

Puede usarse cualquier combinación de agentes inmunosupresores conocidos por los expertos en la materia junto con una terapia de combinación de la invención. Una combinación de agentes inmunosupresores de utilidad particular es tacrolimus (FK506) más sirolimus (rapamicina) más daclizumab (anticuerpo anti-receptor de IL2 - subunidad alfa). Se ha demostrado que esta combinación es eficaz como una alternativa a esteroides y ciclosporina, y cuando se dirige específicamente al hígado. Además, se ha mostrado recientemente que esta combinación permite trasplantes de células de los islotes pancreáticos exitosos. Véase Denise Grady, *The New York Times*, sábado 27 de mayo de 2000, páginas A1 y A11. Véase también A. M. Shapiro *et al.*, 27 de julio de 2000, "Islet Transplantation In Seven Patients With Type 1 Diabetes Mellitus Using A Glucocorticoid-Free Immunosuppressive Regimen", *N. Engl. J. Med.* 343, 230-238; Ryan *et al.*, 2001, *Diabetes* 50, 710-719. También puede usarse plasmaféresis por cualquier método conocido en la técnica para retirar o agotar los anticuerpos que pueden desarrollarse contra diversos componentes de una terapia de combinación.

Los indicadores de estado inmunitario de uso con la invención incluyen pero sin limitación anticuerpos y cualquiera de las citocinas conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, las interleucinas, CSF e interferones (véase en general, Leonard *et al.*, 2000, *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 877-888; Oberholzer *et al.*, 2000, *Crit. Care Med.* 28 (4 Supl.), N3-N12; Rubinstein *et al.*, 1998, *Cytokine Growth Factor Rev.* 9, 175-181). Por ejemplo, los anticuerpos específicamente inmunorreactivos con la enzima de reemplazo pueden controlarse para determinar el estado inmunitario del sujeto. Entre las aproximadamente dos docenas de interleucinas conocidas, son indicadores de estado inmunitario particularmente preferidos IL-1 alfa, IL-2, IL-4, IL-8 e IL-10. Entre los factores estimulantes de colonias (CSF), son indicadores de estado inmunitario particularmente preferidos G-CSF, GM-CSF y M-CSF. Entre los interferones, se prefieren uno o más

interferones alfa, beta o gamma como indicadores del estado inmunitario.

En las secciones a continuación, se proporcionan diversos componentes que pueden usarse para ocho enfermedades de almacenamiento lisosómico específicas (es decir, Gaucher (incluyendo tipos 1, 2 y 3), Fabry, Niemann-Pick B, Hunter, Morquio, Maroteaux-Lamy, Pompe y Hurler-Scheie). En secciones posteriores, habilitando adicionalmente la divulgación de terapia de reemplazo enzimático y terapia de moléculas pequeñas se proporciona componentes de una terapia de combinación de la invención.

Gaucher

Como se ha observado anteriormente, la enfermedad de Gaucher está provocada por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa (beta-D-glucosil-N-acilesfingosin glucohidrolasa, EC 3.2.1.45) y acumulación de glucocerebrósido (glucosilceramida). Para un componente de terapia de reemplazo enzimático de una terapia de combinación de la invención para el tratamiento de enfermedad de Gaucher, están disponibles varias referencias que exponen regímenes de dosificación satisfactorios y otra información útil en relación con el tratamiento (véase Morales, 1996, Gaucher's Disease: A Review, *The Annals of Pharmacotherapy* 30, 381-388; Rosenthal *et al.*, 1995, Enzyme Replacement Therapy for Gaucher Disease: Skeletal Responses to Macrophage-targeted Glucocerebrosidase, *Pediatrics* 96, 629-637; Barton *et al.*, 1991, Replacement Therapy for Inherited Enzyme Deficiency--Macrophage-targeted Glucocerebrosidase for Gaucher's Disease, *New England Journal of Medicine* 324, 1464-1470; Grabowski *et al.*, 1995, Enzyme Therapy in Type 1 Gaucher Disease: Comparative Efficacy of Mannose-terminated Glucocerebrosidase from Natural and Recombinant Sources, *Annals of Internal Medicine* 122, 33-39; Pastores *et al.*, 1993, Enzyme Therapy in Gaucher Disease Type 1: Dosage Efficacy y Adverse Effects in 33 Patients treated for 6 to 24 Months, *Blood* 82, 408-416); y Weinreb *et al.*, *Am. J. Med.*;113(2):112-9 (2002).

En una realización, se proporciona un régimen de dosificación de ERT de 2,5 unidades por kilogramo (U/kg) tres veces a la semana a 60 U/kg una vez cada dos semanas, en el que la enzima se administra por infusión intravenosa durante 1-2 horas. Una unidad de glucocerebrosidasa se define como la cantidad de enzima que cataliza la

111

hidrólisis de un micromol del sustrato sintético para-nitrofenil-p-D-glucopiranosido por minuto a 37 °C. En otra realización, se proporciona un régimen de dosificación de 1 U/kg tres veces a la semana a 120 U/kg una vez cada dos semanas. En otra realización más, se proporciona un régimen de dosificación de 0,25 U/kg diariamente o tres veces a la semana a 600 U/kg una vez cada dos a seis semanas.

Desde 1991, ha estado disponible alglucerasa (Ceredase®) de Genzyme Corporation. Alglucerasa es una forma de glucocerebrosidasa modificada derivada de placenta. En 1994, también se puso a disposición imiglucerasa (Cerezyme®) de Genzyme Corporation. Imiglucerasa es una forma modificada de glucocerebrosidasa derivada de la expresión de ADN recombinante en un sistema de cultivo celular de mamífero (células de ovario de hámster chino). La imiglucerasa es una glicoproteína monomérica de 497 aminoácidos que contiene cuatro sitios de glicosilación ligados a N. La imiglucerasa tiene las ventajas de un aporte teóricamente ilimitado y una probabilidad reducida de contaminantes biológicos en relación con la alglucerasa derivada de placenta. Estas enzimas están modificadas en sus sitios de glicosilación para exponer restos de manosa, una maniobra que mejora la dirección lisosómica mediante el receptor de manosa-6-fosfato. La imiglucerasa difiere de glucocerebrosidasa placentaria en un aminoácido en la posición 495 en la que la histidina sustituye a arginina. Se sabe que son eficaces varios regímenes de dosificación de estos productos (véase Morales, 1996, Id.; Rosenthal *et al.*, 1995, Id.; Barton *et al.*, 1991, Id.; Grabowski *et al.*, 1995, Id.; Pastores *et al.*, 1993, Id.). Por ejemplo, un régimen de dosificación de 60 U/kg una vez cada dos semanas es clínicamente beneficioso en sujetos con enfermedad de moderada a grave. Las referencias citadas anteriormente y los prospectos para estos productos deberían consultarse por el facultativo experto con respecto a información de régimen de dosificación y administración adicional. Véase también Patentes de Estados Unidos N° 5.236.838 y 5.549.892 asignadas a Genzyme Corporation.

Como se ha observado anteriormente, la Enfermedad de Gaucher resulta de una deficiencia de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa (GC). En el fenotipo más común de enfermedad de Gaucher (tipo 1), la patología se limita a los sistemas reticuloendotelial y esquelético y no hay síntomas neuropáticos. Véase Barranger, Glucosylceramide

lipidosis: Gaucher disease. En: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill. pp. 3635-3668 (2001). En enfermedad de Gaucher neuropática (nGD), subdividida en enfermedad de Gaucher de tipo 2 y tipo 3, la deficiencia de glucocerebrosidasa (GC) provoca que se acumulen glucosilceramida (GluCer; GL-1) y glucosilesfingosina (GluSph) en el cerebro, lo que conduce a alteración neurológica. La enfermedad de Gaucher de tipo 2 se caracteriza por aparición temprana, progresión rápida, patología extensiva en las vísceras y el sistema nervioso central, y muerte habitualmente a los 2 años de edad. La enfermedad de Gaucher de tipo 3, también conocida como nGD subaguda, es un fenotipo intermedio con edad de aparición variante y diferentes grados de gravedad y velocidades de progresión. Goker-Alpan *et al.*, *The Journal of Pediatrics* 143: 273-276 (2003). Un avance reciente ha producido el modelo de ratón K14 Inl/Inl de enfermedad de Gaucher de tipo 2 (en lo sucesivo en la presente memoria, el "ratón K14"); este modelo de ratón recapitula estrechamente la enfermedad humana que muestra ataxia, ataques, espasticidad y una mediana de esperanza de vida reducida de solamente 14 días. Enquist *et al.*, *PNAS* 104: 17483-17488 (2007).

Como en los pacientes con nGD, varios modelos de ratón de la enfermedad tienen niveles aumentados de GluCer y GluSph en el cerebro debido a la deficiencia en actividad GC. Liu *et al.*, *PNAS* 95: 2503-2508 (1998) y Nilsson, J. *Neurochem* 39: 709-718 (1982). Los ratones "K14" presentan un fenotipo neuropático que comparte muchas características patológicas con enfermedad de Gaucher de tipo 2, tales como neurodegeneración, astrogliosis, proliferación microglial y niveles aumentados de GluCer y GluSph en regiones cerebrales específicas. Enquist *et al.* (2007).

El tratamiento clínico de pacientes aquejados de nGD presenta un reto para los médicos tratantes debido tanto a la gravedad de la enfermedad de tipo 2 como a la incapacidad de las terapias actuales para cruzar la barrera hematoencefálica (BBB). Los tratamientos actuales de no-nGD se basan en el suministro intravenoso de glucocerebrosidasa humana recombinante (Imiglucerasa; Cerezyme™) para reemplazar la enzima ausente o la administración de inhibidores de glucosilceramida sintasa para atenuar la producción de sustrato (GL-1). Sin embargo, estos fármacos no cruzan la

barrera hematoencefálica, y por lo tanto no se espera que proporcionen beneficios terapéuticos a los pacientes de nGD. Las moléculas pequeñas inhibitoras de glucosilceramida sintasa actuales en la clínica probablemente no aborden los fenotipos neuropáticos de nGD. Una evaluación de un compuesto de la presente invención, quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato (en lo sucesivo en la presente memoria, "Gz161"), en el modelo de ratón K14 de enfermedad de Gaucher de tipo 2 demostró que podía de hecho reducir GluCer y GluSph en el cerebro (véase Ejemplos 122-125). También redujo la neuropatología cerebral y extendió la esperanza de vida de este modelo. Además, un enfoque combinado usando tanto reemplazo enzimático como reducción de un sustrato por moléculas pequeñas puede representar una terapia superior para enfermedad de Gaucher de tipo 2.

Fabry

Como se ha observado previamente, la enfermedad de Fabry está provocada por la deficiencia de la enzima lisosómica alfa-galactosidasa A. El defecto enzimático conduce a deposición sistémica de glicoesfingolípidos que tienen restos de alfa-galactosilo terminales, predominantemente globotriaosilceramida (GL3 o Gb3) y, en menor grado, galabiosilceramida y glicoesfingolípidos de grupo sanguíneo B.

Están disponibles varios ensayos para controlar la progresión de enfermedad y para determinar cuándo cambiar de una modalidad de tratamiento a la otra. En una realización, puede usarse un ensayo para determinar la actividad específica de alfa-galactosidasa A en una muestra tisular. En otra realización, puede usarse un ensayo para determinar la acumulación de Gb3. En otra realización, el facultativo puede ensayar con respecto a deposición de sustratos de glicoesfingolípidos en fluidos corporales y en lisosomas de células vasculares endoteliales, periteliales y de músculo liso de los vasos sanguíneos. Otras manifestaciones clínicas que pueden ser indicadores útiles de tratamiento de enfermedad incluyen proteinuria, u otras señales de alteración renal tales como glóbulos rojos o glóbulos lipídicos en la orina, y velocidad de sedimentación de eritrocitos elevada. También se puede controlar la anemia, concentración de hierro en suero reducida, alta concentración de beta-tromboglobulina, y recuentos de reticulocitos elevados o agregación de plaquetas. De hecho, puede usarse cualquier enfoque para

117

controlar la progresión de enfermedad que se conozca por el experto en la materia (véase en general Desnick RJ *et al.*, 1995, *alpha.-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease*, In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Scriver *et al.*, eds., McGraw-Hill, N.Y., 7th ed., páginas 2741-2784). Un marcador sustituto preferido es el dolor para controlar el tratamiento de enfermedad de Fabry. Otros métodos preferidos incluyen la medición de la eliminación total de la enzima y/o sustrato de un fluido corporal o muestra de ensayo de biopsia. Un régimen de dosificación preferido para terapia de reemplazo enzimático en enfermedad de Fabry es 1-10 mg/kg i.v. cada dos días. Puede usarse un régimen de dosificación de 0,1 a 100 mg/kg i.v. a una frecuencia de cada dos días a una vez a la semana o cada dos semanas.

Niemann-Pick B

Como se ha observado previamente, se provoca enfermedad de Niemann-Pick B por actividad reducida de la enzima lisosómica esfingomielinasa ácida y acumulación de lípido de membrana, principalmente esfingomielina. Una dosificación eficaz de esfingomielinasa ácida de reemplazo para suministrar puede variar de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal a una frecuencia de cada dos días a semanalmente, una vez cada dos semanas, o una vez cada dos meses. En otras realizaciones, una dosificación eficaz puede variar de aproximadamente 0,03 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg; de aproximadamente 0,03 mg/kg a aproximadamente 0,1 mg/kg; y/o de aproximadamente 0,3 mg/kg a aproximadamente 0,6 mg/kg. En una realización particular, se administra esfingomielinasa ácida a un paciente en un régimen de dosis creciente a las siguientes dosis secuenciales: 0,1 mg/kg; 0,3 mg/kg; 0,6 mg/kg; y 1,0 mg/kg, en el que cada dosis de esfingomielinasa ácida se administra al menos dos veces, y cada dosis se administra a intervalos de dos semanas, y en el que el paciente se controla con respecto a efectos secundarios tóxicos antes de elevar la dosis al siguiente nivel (véase Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2011/0052559).

Hurler-Scheie (MPS I)

La enfermedad de Hurler, Scheie y Hurler-Scheie, también conocida como MPS I, está provocada por la inactivación de alfa-iduronidasa y acumulación de dermatán sulfato

y heparán sulfato. Están disponibles varios ensayos para controlar la progresión de enfermedad de MPS I. Por ejemplo, la actividad de la enzima alfa-iduronidasa puede controlarse en muestras de ensayo de biopsia tisular o células cultivadas obtenidas de sangre periférica. Además, una medida conveniente de la progresión de enfermedad en MPS I y otras mucopolisacaridoses es la excreción urinaria de los glicosaminoglicanos dermatán sulfato y heparán sulfato (véase Neufeld *et al.*, 1995, *Id.*). En una realización particular, se administra enzima alfa-iduronidasa una vez a la semana como una infusión intravenosa a una dosificación de 0,58 mg/kg de peso corporal.

Hunter (MPS II)

La enfermedad de Hunter (también conocida como MPS II) está provocada por la inactivación de iduronato sulfatasa y la acumulación de dermatán sulfato y heparán sulfato. La enfermedad de Hunter se presenta clínicamente en formas graves y leves. Se prefiere un régimen de dosificación de enzima terapéutica de 1,5 mg/kg cada dos semanas a 50 mg/kg cada semana.

Morquio (MPS IV)

El síndrome de Morquio (también conocido como MPS IV) resulta de la acumulación de keratán sulfato debido a la inactivación de una de dos enzimas. En MPS IVA la enzima inactivada es galactosamina-6-sulfatasa y en MPS IVB la enzima inactivada es beta-galactosidasa. Se prefiere un régimen de dosificación de enzima terapéutica de 1,5 mg/kg cada dos semanas a 50 mg/kg cada semana.

Maroteaux-Lamy (MPS VI)

El síndrome de Maroteaux-Lamy (también conocido como MPS VI) está provocado por la inactivación de galactosamina-4-sulfatasa (arilsulfatasa B) y la acumulación de dermatán sulfato. Un régimen de dosificación de 1,5 mg/kg cada dos semanas a 50 mg/kg cada semana es un intervalo preferido de enzima terapéutica eficaz proporcionado por ERT. Óptimamente, la dosificación empleada es menor de o igual a 10 mg/kg por semana. Un marcador sustituto preferido para progresión de enfermedad MPS VI es los niveles de proteoglicano.

Pompe

La enfermedad de Pompe está provocada por la inactivación de la enzima alfa-

glucosidasa ácida y la acumulación de glicógeno. El gen de alfa-glucosidasa reside en el cromosoma 17 humano y se designa GAA. H. G. Hers propuso en primer lugar el concepto de enfermedad lisosómica congénita basándose en sus estudios de esta enfermedad, que él denominaba enfermedad de almacenamiento de glicógeno de tipo II (GSD II) y que ahora también se denomina deficiencia de maltasa ácida (AMD) (véase Hers, 1965, *Gastroenterology* 48, 625). En una realización particular, se administra GAA cada 2 semanas como una infusión intravenosa a una dosificación de 20 mg/kg de peso corporal.

Están disponibles varios ensayos para controlar la progresión de enfermedad de Pompe. Puede usarse cualquier ensayo conocido por el experto en la materia. Por ejemplo, se puede ensayar con respecto a acumulación intralisosómica de gránulos de glicógeno, particularmente en el miocardio, hígado y fibras de músculo esquelético obtenidas de biopsia. La actividad de enzima alfa-glucosidasa también puede controlarse en muestras de ensayo de biopsia o células cultivadas obtenidas de sangre periférica. La elevación de creatina quinasa (CK) en suero puede controlarse como un indicio de la progresión de enfermedad. CK en suero puede elevarse hasta diez veces en pacientes de aparición infantil y habitualmente se eleva en menor grado en pacientes con aparición adulta. Véase Hirschhorn R, 1995, *Glycogen Storage Disease Type II: Acid alpha-Glucosidase (Acid Maltase) Deficiency*, en: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, Scriver *et al.*, eds., McGraw-Hill, N.Y., 7.sup.th ed., páginas 2443-2464.

Terapia de reemplazo enzimático

Las siguientes secciones exponen la divulgación específica y realizaciones alternativas disponibles para el componente de terapia de reemplazo enzimático de una terapia de combinación de la invención. En general, los regímenes de dosificación para un componente de terapia de reemplazo enzimático de una terapia de combinación de la invención se determinan generalmente por el especialista clínico. Se han proporcionado anteriormente varios ejemplos de regímenes de dosificación para el tratamiento de enfermedad de Gaucher con glucocerebrosidasa. Los principios generales para determinar un régimen de dosificación para cualquier componente de ERT dado de una terapia de combinación de la invención para el tratamiento de cualquier LSD resultarán

evidentes para el experto en la materia a partir de la información disponible públicamente, tal como, por ejemplo, una revisión de las referencias específicas citadas en las secciones para cada LSD específica. Puede administrarse una ERT a un paciente por infusión intravenosa. Puede usarse infusión intracerebroventricular y/o intratecal (por ejemplo, además de infusión intravenosa) para administrar ERT a un paciente al que se ha diagnosticado una enfermedad de almacenamiento lisosómico que tiene manifestaciones en el SNC.

Puede usarse cualquier método conocido en la técnica para la preparación de las enzimas para usar en un componente de terapia de reemplazo enzimático de una terapia de combinación de la invención. Se conocen muchos de dichos métodos e incluyen pero sin limitación la tecnología de activación génica desarrollada por Shire plc (véase Patentes de Estados Unidos N° 5.968.502 y 5.272.071).

Terapia de moléculas pequeñas

La siguiente sección también expone divulgaciones específicas y realizaciones alternativas disponibles para el componente de terapia de moléculas pequeñas de una terapia de combinación de la invención. Los regímenes de dosificación para un componente de terapia de moléculas pequeñas de una terapia de combinación de la invención se determinan generalmente por el especialista clínico y se espera que varíen significativamente dependiendo de la enfermedad de almacenamiento particular que se trate y el estado clínico del individuo afectado particular. Los principios generales para determinar un régimen de dosificación para un componente de SMT dado de cualquier terapia de combinación de la invención para el tratamiento de cualquier enfermedad de almacenamiento se conocen bien por el experto en la materia. Pueden obtenerse directrices para regímenes de dosificación de cualquiera de las muchas referencias bien conocidas en la técnica sobre este tema. Están disponibles directrices adicionales, entre otros, de una revisión de las referencias específicas citadas en la presente memoria.

Generalmente, los compuestos de la presente invención, tales como, por ejemplo, (S)-quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)propan-2-il)carbamato y quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato pueden usarse en las terapias de

combinación de la invención para el tratamiento de prácticamente cualquier enfermedad de almacenamiento que resulte de una lesión en la ruta de glicosfingolípidos (por ejemplo Gaucher, Fabry, gangliosidosis de G_{M1} y gangliosidosis de G_{M2} (por ejemplo, Deficiencia de Activador de $GM2$, Tay-Sachs y Sandhoff)). De forma similar, los aminoglicósidos (por ejemplo, gentamicina, G418) pueden usarse en las terapias de combinación de la invención para cualquier individuo con enfermedad de almacenamiento que tenga una mutación de codón de parada prematuro (es decir, mutación sin sentido). Dichas mutaciones son particularmente prevalentes en síndrome de Hurler. Un componente de terapia de moléculas pequeñas de una terapia de combinación de la invención se prefiere particularmente cuando hay una manifestación en el sistema nervioso central de la enfermedad de almacenamiento que se trate (por ejemplo, Sandhoff, Tay-Sachs, Niemann-Pick Tipo A y Gaucher tipos 2 y 3), puesto que las moléculas pequeñas pueden generalmente cruzar la barrera hematoencefálica con facilidad en comparación con otras terapias.

Las dosificaciones preferidas de inhibidores de sustrato usadas en una terapia de combinación de la invención se determinan fácilmente por el experto en la materia. En ciertas realizaciones, dichas dosificaciones pueden variar de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg (por ejemplo, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15, mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 55 mg/kg y 60 mg/kg) por administración intraperitoneal, oral o equivalente de una a cinco veces al día. Dichas dosificaciones pueden variar de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 5 g/kg, preferentemente de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg por administración oral, intraperitoneal o equivalente de una a cinco veces al día. En una realización, las dosis varían de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día (por ejemplo, 10 mg/día, 20 mg/día, 30 mg/día, 40 mg/día, 50 mg/día, 60 mg/día, 70 mg/día, 80 mg/día, 90 mg/día, 100 mg/día, 110 mg/día, 120 mg/día, 130 mg/día, 140 mg/día, 150 mg/día, 160 mg/día, 170 mg/día, 180 mg/día, 190 mg/día, 200 mg/día, 210 mg/día, 220 mg/día, 230 mg/día, 240 mg/día, 250 mg/día, 260 mg/día, 270 mg/día, 280 mg/día, 290 mg/día, 300 mg/día). Un intervalo de dosis oral particularmente preferido es

119

de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg, en el que la dosis se administra dos veces al día. Un intervalo de dosis oral particular para un compuesto de la presente invención es de aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 600 mg/kg/día. En un intervalo de dosis oral particular para un compuesto de la presente invención es de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, por ejemplo, 1 mg/kg/día, 5 mg/kg/día, 10 mg/kg/día, 15 mg/kg/día, 20 mg/kg/día, 25 mg/kg/día, 30 mg/kg/día, 35 mg/kg/día, 40 mg/kg/día, 45 mg/kg/día, 50 mg/kg/día, 55 mg/kg/día o 60 mg/kg/día, 65 mg/kg/día, 70 mg/kg/día, 75 mg/kg/día, 80 mg/kg/día, 85 mg/kg/día, 90 mg/kg/día, 95 mg/kg/día o 100 mg/kg/día.

Se prefiere una combinación rotatoria de plataformas terapéuticas (es decir, reemplazo enzimático y terapia de moléculas pequeñas). Sin embargo, los sujetos también pueden tratarse por solapamiento de ambos enfoques según se necesite, como se determina por el especialista clínico. Los ejemplos de programas de tratamiento pueden incluir pero sin limitación: (1) SMT seguido de ERT; (2) ERT seguido de SMT; y (3) ERT y SMT proporcionadas aproximadamente al mismo tiempo. Como se ha observado previamente, también puede realizarse solapamiento temporal de plataformas terapéuticas, según sea necesario, dependiendo de la evolución clínica de una enfermedad de almacenamiento dada en un sujeto dado.

Los intervalos de tratamiento para diversas terapias de combinación pueden variar ampliamente y pueden ser generalmente diferentes entre diferentes enfermedades de almacenamiento y diferentes individuos dependiendo de lo agresivamente que se acumulen los productos de almacenamiento. Por ejemplo, la acumulación de producto de almacenamiento de Fabry puede ser lenta en comparación con la acumulación de producto de almacenamiento rápida en Pompe. La valoración de una enfermedad de almacenamiento particular en un individuo particular se lleva a cabo por el experto en la materia controlando las señales clínicas de progresión de enfermedad y éxito de tratamiento.

Las diversas macromoléculas que se acumulan en las enfermedades de almacenamiento lisosómico no se distribuyen uniformemente, sino que se depositan en ciertos sitios anatómicos preferidos para cada enfermedad. Sin embargo, una enzima

proporcionada de forma exógena generalmente se capta por las células del sistema reticuloendotelial y se distribuye al compartimento lisosómico en el que actúa para hidrolizar el sustrato acumulado. Además, la captación celular de enzima terapéutica puede aumentarse por ciertas maniobras para aumentar la dirección lisosómica (véase por ejemplo la Patente de Estados Unidos Nº 5.549.892 de Friedman *et al.*, asignada a Genzyme Corporation, que describe glucocerebrosidasa recombinante que tiene farmacocinética mejorada según las cadenas laterales de oligosacáridos remodeladas reconocidas por los receptores de manosa de superficie celular que se endocitan y se transportan a los lisosomas).

Algunas modalidades de tratamiento se dirigen a algunos órganos afectados mejor que a otros. En Fabry, por ejemplo, si la ERT no alcanza el riñón suficientemente bien para un resultado clínico satisfactorio, puede usarse SMT para reducir los niveles de sustrato en el riñón. Como se demuestra en el Ejemplo 112 y la Figura 6B, la SMT reduce eficazmente los niveles de Gb3 (es decir, el sustrato acumulado en pacientes con Fabry) en la orina de un modelo de ratón de Fabry en un mayor grado que ERT. Se cree que los riñones son la principal fuente de Gb3 de orina. Por el contrario, la Figura 6B muestra que ERT redujo eficazmente los niveles de Gb3 en el plasma en un mayor grado que SMT. Estos resultados demuestran que una terapia de combinación de ERT y SMT proporciona una estrategia terapéutica complementaria que aprovecha las fuerzas y aborda las debilidades asociadas con cada terapia empleada por sí sola. SMT es capaz de cruzar la BBB, proporcionando un enfoque potente, en combinación con ERT, para tratar LSD que tiene manifestaciones en el SNC, tales como Niemann Pick de Tipo A y enfermedad de Gaucher Neuropática (nGD). Además, la reducción de sustrato por SMT combinada con reemplazo enzimático aborda el problema de almacenamiento en puntos de intervención separados y distintos lo que puede potenciar el resultado clínico.

Se entenderá que la referencia a administración simultánea o concurrente de dos o más terapias no requiere que se administren al mismo tiempo, simplemente que estén actuando en el sujeto al mismo tiempo.

Ejemplo 1

1-fenilciclobutilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, hidrocloreto de 1-fenilciclobutanamina (100 mg, 0,540 mmol) y quinuclidin-3-ol (103 mg, 0,810 mmol), dieron 1-fenilciclobutilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (76 mg, 47%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,23 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,75 - 5,25 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,25-2,22 (m, 9H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 2,02- 0,94 (m, 6H), 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 128,5, 126,9, 125,6, 71,4, 59,4, 55,7, 47,5, 46,6, 34,0, 31,8, 29,9, 25,5, 24,7, 22,9, 19,7, 15,3, 14,4 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,62 min; (M+1) 331.

Ejemplo 2

2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general B, se convirtió benzo[d][1,3]dioxol-5-carbonitrilo (1,00 g, 6,81 mmol) en hidrocloreto de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)propan-2-amina (692 mg, 47%).

Usando el procedimiento general A, el intermedio de cloruro de amonio anterior (150 mg, 0,695 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (125 mg, 54%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,91 (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 1,9, 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,26-2,11 (m, 7H), 2,03-1,07 (m, 4H), 1,63 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156,7, 147,9, 118,0, 108,1, 106,1, 101,2, 71,2, 55,9, 55,3, 47,6, 46,7, 29,9, 29,7, 25,6, 24,8, 19, 8 ppm. Pureza: 97,5% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,65 min; (M+1) 333.

Ejemplo 3

2-(naftalen-1-il)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, hidrocloreto de 2-(naftalen-1-il)propan-2-amina (100 mg, 0,450 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(naftalen-1-il)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (115 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79-8,46 (m, 1H), 7,99-7,72 (m, 2H), 7,69-7,36 (m, 4H), 5,86 - 5,37 (m, 1H), 4,72 - 4,34 (m, 1H), 3,25-2,20 (m, 6H), 2,16-0,41 (m, 5H), 1,93 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154,6, 135,2, 130,7, 129,7, 128,8, 125,9, 125,3, 123,9, 72,2, 71,1, 56,5, 55,7, 47,6, 46,6, 31,8, 31,2, 25,5, 24,8, 22,9, 19,7, 14,4 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,80 min; (M+1) 339.

Preparación I

Ejemplo 4

2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato de (R)-quinuclidin-3-ilo

A una solución de (R)-quinuclidin-3-ol (194 mg, 1,52 mmol) en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaH [60%, aceite] (64 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió gota a gota 1-(2-isocianatopropan-2-il)-3-(prop-1-en-2-il)benceno (302 μl , 1,53 mmol). La reacción se agitó durante un periodo de 30 min y se detuvo con salmuera. La solución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO_2 , CHCl_3 y NH_3 2 N en MeOH) para proporcionar el carbamato correspondiente (475 mg, 95%) en forma de un aceite transparente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (s, 1H), 7,31 (s a, 3H), 5,33 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,77 - 4,61 (m, 1H), 3,33 - 2,27 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,25-0,75 (m, 6H), 1,68 (s a, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154,7, 147,2, 143,7, 141,6, 128,5, 124,2, 122,1, 112,8, 70,9, 55,7, 55,5, 47,5, 46,6, 32,2, 31,5, 29,9, 29,6, 25,5, 24,6, 22,9, 22,2, 19,6 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,84 min; (M+1) 329,2. Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,06 (\text{CHCl}_3)$: C, 71,59; H, 8,40; N, 8,58. Encontrado: C, 71,51; H, 9,05; N, 8,60.

Preparación J

Ejemplo 5**2-(3-isopropoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Una solución de 3-cianofenol (1,00 g, 8,39 mmol), 2-yodopropano (839 μ l, 8,39 mmol) y carbonato de cesio (2,73 g, 8,39 mmol) en 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (16 ml) se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO_2 , CH_2Cl_2) para proporcionar el éter correspondiente (763 mg, 57%) en forma de un sólido de color blanco.

Usando el procedimiento general B, se convirtió 3-isopropoxibenzonitrilo (763 mg, 4,24 mmol) en la 2-(3-isopropoxifenil)propan-2-amina correspondiente (362 mg, 45%) en forma de un aceite transparente.

Usando el procedimiento general A, la amina anterior (100 mg, 0,520 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(3-isopropoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (110 mg, 61%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,38 - 5,13 (m, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,49 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 3,31-2,04 (m, 6H), 2,00-0,79 (m, 5H) 1,60 (s a, 6H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 129,5, 117,2, 113,6, 71,1, 69,9, 55,8, 55,4, 47,6, 46,6, 29,4, 25,6, 24,8, 22,3, 19,7 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,83 min; (M+1) 347.

Ejemplo 6**2-(3-bromo-2-fluorofenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general A, 2-(3-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina (1,0 g, 4,3 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(3-bromo-2-fluorofenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (957 mg, 58%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (ddd, J = 1,6, 6,3, 7,9 Hz, 1H), 7,31 (td, J = 1,6, 7,7 Hz, 1H), 6,99 (td, J =

1,0, 8,0 Hz, 1H), 5,31-5,15 (s a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 3,25-2,19 (m, 6H), 2,06-0,81 (m, 5H), 1,73 (s, 3H), 1,71 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158,1, 155,6, 132,5, 127,1, 127,0, 124,8, 124,8, 110,6, 110,4, 71,5, 55,7, 54,2, 47,5, 46,7, 29,9, 28,4, 25,5, 24,8, 19,7 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,79 min; (M+1) 385.

Ejemplo 7

(+/-) (1R,2S)-2-fenilciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, (+/-)((1S,2R)-2-isocianatociclopropil)benceno (117 ul, 0,780 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron (+/-)(1R,2S)-2-fenilciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (63 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30-7,05 (m, 5H), 5,43 (s a, 1H), 4,77 (s a, 1H), 3,23 (dd, J = 9,0, 14,0 Hz, 1H), 2,97-2,65 (m, 6H), 2,15-1,12 (m, 8H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 157,1, 140,7, 140,2, 128,5, 126,8, 126,3, 71,5, 55,7, 47,5, 46,6, 32,7, 25,6, 25,2, 24,5, 19,5, 16,2 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,67 min; (M+1) 287.

Ejemplo 8

1-fenilciclohexilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, 1-fenilciclohexanamina (36 mg, 0,21 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 1-fenilciclohexilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (40 mg, 58%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 5,19-4,98 (s a, 1H), 4,70-4,56 (s, 1H), 3,34-0,83 (m, 21H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158,4, 128,3, 126,5, 124,9, 57,2, 46,3, 36,1, 25,4, 24,2, 22,0, 19,2, 15,2 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,84 min; (M+1) 329.

Preparación K

Ejemplo 9

(R)-1-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-il)-3-(quinuclidin-3-il)urea

A una solución de dihidrocloruro de (*R*)-quinuclidin-3-amina (120 mg, 0,603 mmol) y 1-(2-isocianatopropan-2-il)-3-(prop-1-en-2-il)benceno (119 mg, 0,597 mmol) en THF (3 ml) se le añadió trietilamina (168 μ l, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se inactivó con salmuera. La mezcla se extrajo con CHCl_3 y la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO_2 , CHCl_3 y NH_3 2 N en MeOH) para proporcionar la urea correspondiente (163 mg, 50%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,44 (dt, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,11 (p, J = 1,4 Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,13 (ddd, J = 2,3, 9,3, 14,2 Hz, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 3H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,15 (dd, J = 0,8, 1,4, 3H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,22-1,12 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 157,4, 148,5, 143,8, 141,3, 128,4, 124,4, 123,8, 122,2, 112,6, 55,2, 53,4, 46,2, 46,1, 44,5, 30,5, 30,4, 25,0, 22,2, 17,7, 8,9 ppm. Pureza: 97,5% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,83 min; ($M+1$) 328.

Ejemplo 10

1-(2-(naftalen-2-il)propan-2-il)-3-(quinuclidin-3-il)urea

Usando el procedimiento general B, se convirtió naftaleno-2-carbonitrilo (1,00 g, 6,53 mmol) en la 2-(naftalen-2-il)propan-2-amina correspondiente (294 mg, 25%) en forma de un aceite transparente.

Usando el procedimiento general C, quinuclidin-3-amina (102 mg, 0,808 mmol), CDI (131 mg, 0,808 mmol) y 2-(naftalen-2-il)propan-2-amina (150 mg, 0,819 mmol) dieron 1-(2-(naftalen-2-il)propan-2-il)-3-(quinuclidin-3-il)urea (132 mg, 49%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94-7,78 (m, 4H), 7,69 (dd, J = 2,0, 8,7 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,07 (ddd, J = 2,3, 9,3, 14,1 Hz, 1H), 2,61-2,51 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 1H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,75

(s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 1H), 0,72-0,60 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 157,5, 143,7, 133,4, 132,8, 129,3, 128,1, 127,8, 126,9, 126,7, 124,4, 124,0, 57,0, 55,0, 47,1, 47,1, 46,6, 30,5, 30,3, 26,0, 25,9, 20,0 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,71 min; (M+1) 338.

Ejemplo 11

1-(2-metil-2-(*m*-tolil)propil)-3-(3-metilquinuclidin-3-il)urea

Usando el procedimiento general D, hidrocloreto de 2-metil-2-(*m*-tolil)propan-1-amina (100 mg, 0,501 mmol), trietilamina (279 μl , 2,00 mmol), trifosgeno (47 mg, 0,18 mmol) y 2,2,2-trifluoroacetato de 3-metilquinuclidin-3-amina (140 mg, 0,550 mmol) dieron 1-(2-metil-2-(*m*-tolil)propil)-3-(3-metilquinuclidin-3-il)urea (41 mg, 25%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,08 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,39-3,22 (m, 2H), 2,81-2,62 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,51-1,23 (m, $J = 26,9$ Hz, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 157,9, 147,1, 138,2, 128,6, 127,1, 127,1, 123,3, 64,0, 52,2, 52,1, 46,9, 46,7, 39,2, 31,2, 27,1, 26,8, 25,4, 23,5, 22,7, 21,9. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,79 min; (M+1) 330.

Ejemplo 12

1-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-3-(quinuclidin-3-il)urea

Usando el procedimiento general C, quinuclidin-3-amina (380 mg, 3,01 mmol), CDI (489 mg, 3,01 mmol) y 2-(3-metoxifenil)propan-2-amina (506 mg, 3,07 mmol) dieron 1-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-3-(quinuclidin-3-il)urea (560 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35-7,29 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,87-6,81 (ddd, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,19 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70-3,62 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 1H), 2,74-2,59 (m, 3H), 2,37-2,26 (m, 1H), 2,07-1,98 (dd, 1H), 1,80 (s a, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,28-1,14 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160,0, 157,5, 148,4, 129,9, 117,7, 112,0, 111,9, 56,7,

55,3, 54,6, 47,2, 46,8, 46,4, 30,1, 25,8, 20,0 ppm. Pureza: >99,4% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,73 min; (M+1) 318.

Ejemplo 13

2-(3-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, 1-(3-metoxifenil)propan-2-amina (327 mg, 1,98 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(3-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (370 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,20 (m, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,80-6,74 (dd, 1H), 5,18-5,00 (s a, 1H), 4,67-4,57 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,30-2,12 (m a, 7H), 2,02-1,00 (m, 10H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159,7, 154,5, 149,0, 129,3, 117,2, 111,4, 111,0, 70,9, 55,7, 55,1, 47,4, 46,5, 29,4, 25,4, 24,6, 19,6 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,85 min; (M+1) 319.

Ejemplo 14

2-(3-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, hidrocloreuro de 1-(4-metoxifenil)propan-2-amina (316 mg, 1,57 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(3-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (370 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,15-5,01 (s a, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,33-2,12 (m, 7H), 2,10-0,96 (m, 10H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 154,5, 139,2, 125,8, 113,5, 70,7, 55,7, 55,2, 54,6, 47,2, 46,3, 31,2, 29,4, 25,3, 24,5, 19,4 ppm. Pureza: >94,1% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,81 min; (M+1) 319.

Ejemplo 15

2-(4-terc-butilfenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, 1-(4-terc-butilfenil)propan-2-amina (348 mg, 1,82 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(4-terc-butilfenil)propan-2-ilcarbamato de

128

quinuclidin-3-ilo (427 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (s, 4H), 5,09 (s a, 1H), 4,69-4,52 (m, 1H), 3,47-2,05 (m, 7H), 3,33-2,12 (m, 7H), 2,00-0,80 (m, 20H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156,2, 149,4, 144,5, 125,3, 124,5, 70,9, 55,8, 55,1, 47,5, 46,6, 34,4, 31,4, 29,8, 29,3, 25,5, 24,6, 19,6 ppm. Pureza: >98,2% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 2,29 min; (M+1) 345.

Ejemplo 16

2-(4-isopropilfenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, 1-(4-isopropilfenil)propan-2-amina (158 mg, 0,891 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(4-isopropilfenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (205 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,09 (s, 1H) 4,69-4,51 (s a, 1H) 3,30-1,30 (m, 17 H), 1,24(s, 3H), 1,22 (s, 3H), 1,06-0,77 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156,2, 147,1, 144,4, 126,4, 124,7, 70,9, 55,7, 55,0, 47,4, 46,5, 33,6, 29,8, 29,4, 25,4, 24,6, 24,0, 19,5 ppm. Pureza: >98,3% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 2,19 min; (M+1) 331.

Ejemplo 17

2-(4-etilfenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general A, 1-(4-etilfenil)propan-2-amina (230 mg, 1,41 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(4-etilfenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (248 mg, 56%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,09 (s, 1H) 4,69-4,51 (s a, 1H) 3,34-0,73 (m, 22 H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154,5, 144,3, 142,4, 127,8, 124,7, 71,0, 55,6, 55,1, 47,4, 46,5, 29,6, 28,3, 25,4, 24,6, 19,5, 15,8, 15,4 ppm. Pureza: >99,5% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 2,07 min; (M+1) 317.

Ejemplo 18**2-o-tolilpropan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general A, 2-o-tolilpropan-2-amina (230 mg, 1,52 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-o-tolilpropan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (200 mg, 44%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (rotámeros) δ 7,33 (s, a, 1H), 7,15-7,10 (m, 3H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,60 (s a, 1H), 3,20-2,60 (m, 5H), 2,5 (s, 3H), 2,15 (s a, 1H), 1,80-1,30 (m, 10 H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) (rotámeros) δ 154,2, 144,5, 140,2, 133,0, 127,1, 126,2, 126,1, 72,2, 71, 56,0, 46,6, 46,7, 31,0, 29,0, 26,0, 24,7, 22,3, 19,7. Pureza: >95% UPLCMS (210 nm); (M+1) 303.

Ejemplo 19**2-(2-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general A, 2-(2-metoxifenil)propan-2-amina (150 mg, 0,908 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 2-(2-metoxifenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (60 mg, 21%) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) (rotámeros) δ 7,3 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 5,4 (s, a, 1H), 4,6 (m, 1H), 3,8 (s, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,4-2,8 (m, 5H), 1,9 (s, 1H), 1,3-1,7 (m, 10H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) (rotámeros) δ 157, 155, 140, 134, 129, 127, 121, 111, 70, 56, 55, 48, 47, 29, 26, 25, 20. Pureza: > 99% UPLCMS (210 nm); (M+1) 319.

Preparación L

Ejemplo 20

1-(3-cianoquinuclidin-3-il)-3-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-il)urea

Se preparó 3-amino-3-cianoquinuclidina como se describe en la bibliografía (Fernandez, M. A.; Gonzalez, G.; Martinez, M.; Galvez, E. *Anales de la Real Academia de Farmacia* **1988**, 54, 502).

A una solución de 3-amino-3-cianoquinuclidina (100 mg, 0,661 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió, gota a gota, isocianato de 3-isoprenil- $\square, \square$ -dimetilbencilo (0,13 ml, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se concentró y se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (19:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_3$ 7 M (CH_3OH)). El producto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (155 mg, 67%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 3H), 5,34 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 2,60-3,41 (m, 6H), 2,25- 2,32 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,42-2,10 (m, 4H), 1,64 (s, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 157,0, 147,9, 144,0, 141,4, 128,1, 124,0, 123,4, 121,9, 121,7, 111,5, 61,0, 55,1, 50,4, 30,9, 23,3, 22,5, 21,0 19,0 ppm. Pureza: >99,9% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,82 min; (M+1) 353.

Preparación M

Ejemplo 21

1-[(3S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il]-3-{2-[3-(prop-1-en-2-il)fenil]propan-2-il)urea

A una suspensión de dihidrocloruro de (S)-(-)-3-aminoquinuclidina (120 mg, 0,603 mmol) y trietilamina (168 μl , 1,21 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se le añadió isocianato de 3-isopropenil- $\square, \square$ -dimetilbencilo (121 mg, 0,601 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y después se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO_2 , CHCl_3 y NH_3 2 N en MeOH) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 47%) en forma de un sólido de color blanquecino. ^1H RMN

(400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (dt, J = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,41-7,14 (m, 3H), 5,32 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 5,06 (s, 1H), 3,74-3,60 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,19 (ddd, J = 13,7, 9,5, 1,6 Hz, 1H), 2,88-2,50 (m, 4H), 2,37 (ddd, J = 14,0, 4,9, 2,2 Hz, 1H), 2,14 (ddd, J = 2,3, 1,8, 1,0 Hz, 3H), 1,81-1,63 (m, 4H), 1,62 (d, J = 6,2 Hz, 6H), 1,55-1,38 (m, 1H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 158,4, 148,4, 144,0, 141,3, 128,0, 124,1, 123,3, 121,9, 111,4, 55,7, 54,7, 46,7, 46,4, 46,0, 29,6, 29,4, 28,4, 26,1, 25,1, 21,0, 19,4 ppm. Pureza: >96% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,81 min; (M+1) 329,5.

Preparación N

Ejemplo 22

1-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-{2-[3-(propan-2-il)fenil]propan-2-il}urea

A una solución de 3-aminoquinuclidina (150 mg, 1,19 mmol) en THF (5 ml) se le añadió isocianato de 3-isopropenil- $\square$, $\square$ -dimetilbencilo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, después se concentró sobre gel de sílice y se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar un sólido de color blanquecino (299 mg, 77%).

Usando el procedimiento general F, la isoprenil urea anterior (150 mg, 1,19 mmol) e hidróxido de paladio (30 mg, 20% en peso sobre carbono) dieron 1-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-{2-[3-(propan-2-il)fenil]propan-2-il}urea (116 mg, 77%) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (m, 3H), 7,16 (dt, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,11 (ddd, J = 14,1, 9,4, 2,3 Hz, 1H), 2,90 (sept., J = 6,9 Hz, 1H), 2,71-2,52 (m, 4H), 2,31-2,19 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 14,2, 2,9 Hz, 1H), 1,61 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,19-1,09 (m, 1H), 0,92-0,79 (m, 1H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 157,6, 150,1, 146,1, 129,2, 125,8, 124,1, 123,3, 57,1, 54,9, 47,4, 47,0, 46,6, 34,5, 30,7, 30,5, 26,1, 26,0, 24,3, 24,2, 20,3 ppm. Pureza: 94% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,87 min; (M+1) 329,3.

Ejemplo 23**1-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-[1-(naftalen-1-il)etil]urea**

Se mezcló dihidrocloruro de 3-aminoquinclideno (150 mg, 0,753 mmol) con THF (3 ml) y trietilamina (152 mg, 1,50 mmol) antes de añadir 1-(1-naftil)etilisocianato (149 mg, 0,752 mmol). La mezcla se agitó 48 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró y se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (46 mg, 19%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,20-8,05 (m, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,34 (m, 4H), 5,55 (sept., 1H), 5,35 - 5,19 (m, 1H), 4,84 (dd, 1H), 3,70 - 3,53 (m, 1H), 3,09 (ddd, 1H), 2,74 - 2,28 (m, 4H), 2,17 (ddd, *J* = 1,8, 4,5, 14,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,55 (dd, *J* = 1,8, 6,8 Hz, 3H), 1,52 - 1,06 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 157,7, 140,0, 134,1, 130,9, 129,2, 128,3, 126,8, 126,7, 126,7, 126,0, 125,6, 123,2, 123,1, 122,8, 122,7, 56,9, 56,7, 47,4, 47,3, 46,7, 46,4, 26,1, 25,9, 22,7, 22,6, 20,1, 20,0 ppm. Pureza: 97% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,68 min; (M+1) 324,2.

Ejemplo 24**1-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-[2-(3-bromofenil)propan-2-il]urea**

Usando el procedimiento general C, quinuclidin-3-amina (100 mg, 0,792 mmol), CDI (128 mg, 0,789 mmol) y 2-(3-bromofenil)propan-2-amina (170 mg, 0,791 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (166 mg, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,54 (d, *J* = 22,7 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 29,7 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H), 3,14 (ddd, *J* = 13,3, 9,4, 1,6 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 52,6 Hz, 4H), 2,18 (dd, *J* = 14,1, 2,8 Hz, 1H), 1,66 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 1,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 6H), 1,28 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 157,1, 150,4, 130,3, 130,0, 128,6, 124,0, 123,0, 57,0, 54,6, 47,6, 47,2, 46,8, 30,5, 30,3, 26,3, 26,2, 20,2 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,66 min; (M+1) 367,8.

Ejemplo 25

1-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-[2-(bifenil-3-il)propan-2-il]urea

Usando el procedimiento general E, 1-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-[2-(3-bromofenil)propan-2-il]urea (111 mg, 0,301 mmol), ácido fenilborónico (78,8 mg, 0,606 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 mg, 11%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,74 (s, 1H), 7,52-7,40 (m, 8H), 4,89 (s, 1H), 4,28 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,75-3,59 (m, 1H), 3,15 (ddd, $J = 1,9, 9,3, 13,9$ Hz, 1H), 2,46 (m, 4H), 2,05 (dd, $J = 3,5, 14,0$ Hz, 1H), 1,68 (d, $J = 4,7$ Hz, 6H), 1,66-0,76 (m, 5H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 157,4, 146,9, 142,5, 141,1, 129,7, 129,1, 127,8, 127,4, 126,7, 124,8, 124,7, 57,1, 55,1, 30,7, 30,1, 26,1, 26,0, 20,2 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,78 min; (M+1) 364,0.

Ejemplo 26

{2-[3-(propan-2-il)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general F, {2-[3-(prop-1-en-2-il)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (48,8 mg, 0,146 mmol) e hidróxido de paladio (30 mg, 20% en peso sobre carbono) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (16 mg, 33%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 7,10 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,54-2,96 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,68 (s, 5H), 2,17-1,75 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,62-1,30 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,15-0,85 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 149,1, 128,5, 124,9, 123,1, 122,5, 55,8, 55,6, 46,6, 34,5, 25,6, 24,6, 24,3, 19,7 ppm. Pureza: 94% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,89 min; (M+1) 331,1.

Ejemplo 27

[2-(3-bromofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general A, hidrocloreuro de 2-(3-bromofenil)propan-2-amina (2,00 g, 7,89 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un

134
sólido de color blanco (2,23 g, 76%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 3,51-2,11 (m, 6H), 2,04-1,68 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 10,2$ Hz, 6H), 1,51-0,67 (m, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 156,0, 154,7, 150,6, 149,7, 130,2, 130,0, 128,4, 123,7, 72,5, 71,6, 71,5, 55,8, 55,1, 47,6, 46,7, 31,2, 29,9, 29,8, 29,5, 25,6, 24,8, 19,7 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,69 min; (M+1) 368,8.

Ejemplo 28

[2-(3-ciclopropilfenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (44,3 mg, 0,121 mmol), ácido ciclopropil borónico (14 mg, 0,16 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 mg, 11%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,19 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,68-4,54 (m, 1H), 3,51-2,11 (m, 6H), 2,04-1,68 (m, 2H), 1,63 (d, $J = 10,2$ Hz, 6H), 1,36 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 147,2, 144,2, 128,6, 128,4, 125,0, 123,7, 122,8, 122,1, 110,0, 72,2, 71,4, 55,9, 55,4, 47,7, 47,3, 46,7, 33,1, 31,6, 30,0, 29,6, 25,6, 24,8, 19,8, 19,3, 15,8, 9,5 ppm. Pureza: 91% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,75 min; (M+1) 329,0.

Ejemplo 29

[2-(bifenil-3-il)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (600 mg, 1,63 mmol), ácido fenilborónico (398 mg, 3,27 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (379 mg, 64%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,50-7,38 (m, 4H), 7,34 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,39-2,09 (m, 6H), 1,72 (s, 6H), 2,02-0,73 (m, 5H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154,8, 147,8, 141,6, 129,0, 129,0, 128,6, 127,5, 125,8, 125,0, 124,0, 71,6, 71,3, 55,9, 55,5, 47,6, 46,8, 31,5, 30,2, 30,0, 29,5,

25,6, 24,8, 19,8 ppm. Pureza: 99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,84 min; (M+1) 365,0. Anál. calc. para $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot 0,29(CHCl_3)$: C, 70,02; H, 7,14; N, 7,01. Encontrado: C, 70,02; H, 7,37; N, 6,84.

Ejemplo 30

{2-[3-(2-metilpropil)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (75 mg, 0,20 mmol), ácido 2-metilpropil borónico (28,1 mg, 0,276 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 71%). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,35-2,10 (m, 6H), 2,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,82 (dt, $J = 6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,03-0,94 (m, 5H), 1,65 (s, 6H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172,6, 172,1, 170,8, 170,2, 160,1, 160,0, 157,8, 157,7, 140,4, 139,8, 130,5, 130,4, 130,0, 129,8, 129,5, 129,3, 127,9, 127,7, 120,8, 120,7, 120,3, 113,9, 113,6, 113,2, 113,0, 110,5, 110,4, 66,6, 66,5, 56,8, 56,3, 55,4, 55,4, 54,0, 53,7, 51,1, 46,6, 43,8, 43,7, 42,0, 38,4, 37,8, 37,7, 33,8, 33,2, 27,4, 27,0, 25,7, 25,5, 20,9, 20,9 ppm. Pureza: 90% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,89 min; (M+1) 345.

Ejemplo 31**[2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo**

Usando el procedimiento general A, hidrocloreto de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina (100 mg, 0,372 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90,3 mg, 98%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (dd, $J = 2,3, 7,3$ Hz, 1H), 7,31 (ddd, $J = 2,5, 4,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 8,6, 11,9$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,82-4,33 (m, 1H), 3,28-2,28 (m, 6H), 1,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 6H), 1,98-1,27 (m, 5H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,1, 158,6, 131,7, 131,6, 131,0, 131,0, 118,6, 118,3, 116,8, 55,8, 54,0, 47,6, 46,7, 28,5, 25,6, 24,8, 19,7 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,81 min; (M+1) 386,7. Anál. calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrFN}_2\text{O}_2 \cdot 0,37(\text{CHCl}_3)$: C, 52,20; H, 5,66; N, 7,14. Encontrado: C, 52,21; H, 5,57; N, 7,13.

Ejemplo 32**[2-(4'-fluorobifenil-3-il)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (600 mg, 1,63 mmol), ácido 4-fluorofenil borónico (457 mg, 3,27 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (373 mg, 60%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 5,4, 8,4$ Hz, 2H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 2,66 (m, 6H), 1,72 (s, 6H), 2,01-0,83 (m, 5H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 125,0, 124,0, 123,8, 116,0, 116,0, 71,3, 55,9, 55,5, 47,6, 46,7, 29,6, 25,6, 24,8, 19,8 ppm. Pureza: 98,0% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,95 min; (M+1) 382,9. Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,37(\text{CHCl}_3)$: C, 65,86; H, 6,47; N, 6,57. Encontrado: C, 65,85; H, 6,69; N, 6,49.

Ejemplo 33**[2-(4-fluorobifenil-3-il)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, [2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-

il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (990 mg, 2,57 mmol), ácido fenilborónico (209 mg, 1,71 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (257 mg, 26%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58-7,49 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 3H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,4, 12,1$ Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,75-4,42 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 10,2$ Hz, 6H), 1,81-1,66 (m, 6H), 2,04-1,18 (m, 5H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,7, 159,3, 140,7, 137,3, 137,3, 131,7, 131,7, 131,0, 129,0, 127,5, 127,3, 126,7, 117,1, 116,9, 71,4, 55,8, 54,3, 47,6, 46,7, 28,6, 25,6, 24,8, 19,8 ppm. Pureza: 92,0% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,95 min; (M+1) 382,9. Anál. calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,4(\text{CHCl}_3)$: C, 65,39; H, 6,43; N, 6,52. Encontrado: C, 65,39; H, 6,51; N, 6,42.

Ejemplo 34

{2-[2-fluoro-5-(2-metilpropil)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (120 mg, 0,312 mmol), ácido 2-metilpropilborónico (79,4 mg, 0,779 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un compuesto sólido de color blanco (37 mg, 33%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,72-4,52 (m, 1H), 3,20-2,47 (m, 6H), 2,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,89-1,76 (m, 1H), 2,02-1,26 (m, 5H), 1,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 6H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160,4, 158,0, 137,1, 137,1, 129,2, 129,1, 128,1, 116,2, 116,0, 71,2, 55,8, 54,2, 47,6, 46,7, 45,1, 30,5, 29,9, 28,6, 27,0, 25,6, 24,8, 22,5, 19,8, 19,5 ppm. Pureza: 95,0% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,02 min; (M+1) 363.

Ejemplo 35

[2-(5-ciclopropil-2-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (750 mg, 0,649 mmol), ácido ciclopropilborónico (139 mg, 1,62 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (727 mg, 86%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,97-6,78 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,65-4,57 (m, 1H), 2,66 (s, 6H), 1,85 (tt, $J = 5,1, 8,4$ Hz, 1H), 2,00-1,17 (m, 5H), 1,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 6H), 0,92 (ddd, $J = 4,6, 6,3, 8,4$ Hz, 2H), 0,62 (dt, $J = 4,7, 6,4$ Hz, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160,2, 157,8, 139,2, 139,2, 125,6, 125,5, 125,4, 116,5, 116,3, 71,3, 55,8, 54,2, 47,6, 46,7, 29,9, 29,6, 28,6, 25,6, 24,8, 19,6, 15,2, 9,1 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,87 min; (M+1) 347,2. Anál. calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 0,07(\text{CHCl}_3)$: C, 68,00; H, 7,70; N, 7,90. Encontrado: C, 67,99; H, 7,86; N, 7,81.

Ejemplo 36

[2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general A, hidrocloreto de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-amina (1,00 g, 3,72 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (434 mg, 30%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,38-7,25 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,86-4,32 (m, 1H), 3,33-2,12 (m, 6H), 1,73 (t, J = 7,2 Hz, 5H), 1,61 (d, J = 9,6 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159,1, 156,7, 154,6, 130,4, 125,8, 125,7, 116,4, 116,2, 109,1, 108,9, 71,3, 55,7, 54,7, 47,4, 46,5, 29,9, 29,6, 25,5, 24,6, 22,9, 19,6 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,79 min; (M+1) 387,8. Anál. calc. para C₁₇H₂₂BrFN₂O₂·0,27(CHCl₃): C, 49,68; H, 5,38; N, 6,71. Encontrado: C, 49,67; H, 5,39; N, 6,74.

Ejemplo 37

[2-(6-fluorobifenil-3-il)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (750 mg, 1,95 mmol), ácido fenilborónico (418 mg, 4,87 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (195 mg, 29%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (s, 2H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,35 (dd, J = 4,3, 11,7 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 8,6, 10,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,33-2,10 (m, 6H), 1,67 (d, J = 7,9 Hz, 6H), 1,67 (m, 5H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159,9, 157,4, 136,2, 129,3, 129,0, 128,7, 127,9, 127,6, 125,7, 125,6, 71,0, 66,1, 55,7, 55,1, 47,5, 46,6, 29,9, 29,6, 25,5, 24,5, 19,5, 15,5 ppm. Pureza: 98% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,95 min; (M+1) 382,9. Anál. calc. para C₂₃H₂₇FN₂O₂·0,29(CHCl₃): C, 67,08; H, 6,60; N, 6,72. Encontrado: C, 67,09; H, 6,95; N, 6,37.

Ejemplo 38

{2-[4-fluoro-3-(2-metilpropil)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-

azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (125 mg, 0,324 mmol), ácido 2-metilpropilborónico (66 mg, 0,65 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg, 23%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23-7,11 (m, 2H), 7,04-6,82 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,32-2,12 (m, 6H), 2,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,86 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,05-0,96 (m, 5H), 1,62 (d, $J = 5,8$ Hz, 6H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,4, 159,0, 154,7, 142,5, 128,3, 124,0, 115,1, 114,9, 71,2, 66,1, 55,8, 55,0, 47,6, 46,7, 38,7, 29,9, 29,6, 25,6, 24,8, 22,6, 19,7, ppm. Pureza: 85% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,0 min; (M+1) 362,9,

Ejemplo 39

[2-(4',6-difluorobifenil-3-il)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (125 mg, 0,324 mmol), ácido 4-fluoroborónico (64 mg, 0,46 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (76 mg, 56%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (t, 2H), 7,44-7,29 (m, 2H), 7,21-7,00 (m, 3H), 5,27 (s, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 3,29-2,10 (m, 6H), 1,67 (d, $J = 9,4$ Hz, 6H), 2,01-0,69 (m, 5H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163,9, 161,4, 159,8, 157,3, 154,8, 143,5, 132,2, 130,9, 127,9, 127,8, 127,4, 125,9, 125,8, 116,2, 116,0, 115,7, 115,5, 71,4, 66,1, 55,9, 47,6, 46,7, 30,0, 39,7, 25,6, 24,8, 19,8 ppm. Pureza: 98% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,96 min; (M+1) 400,9.

Ejemplo 40

{2-[4-fluoro-3-(pirimidin-5-il)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (150 mg, 0,389 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (75,9 mg, 0,613 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (49 mg, 31%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,22 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 8,7, 9,9$ Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,72-4,49 (m, 1H), 3,34-2,04 (m, 6H), 2,04-0,98 (m, 5H), 1,66 (t, $J = 10,9$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159,9, 157,9, 157,4, 156,6, 154,7, 130,2, 127,85, 127,77, 126,9, 122,0, 121,8, 116,7, 116,5, 116,2, 71,6, 55,9, 54,9, 47,6, 46,7, 30,3, 29,6, 25,6, 24,8, 19,8 ppm. Pureza: 93% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,63 min; (M+1) 384,9

Ejemplo 41

{2-[4-fluoro-3-(piridin-3-il)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (110 mg, 0,286 mmol), ácido piridin-3-borónico (53 mg, 0,43 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 39%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,38 (dd, $J = 4,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,7, 9,9$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 1,70 (d, $J = 11,3$ Hz, 6H), 2,08-0,94 (m, 5H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160,0, 157,5, 149,9, 149,0, 136,6, 132,1, 127,3, 126,8, 126,7, 125,5, 125,3, 123,5, 116,4, 116,2, 71,5, 55,9, 55,0, 47,6, 46,7, 30,1, 29,66, 25,6, 24,8, 19,7 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,54 min; (M+1) 367,8.

Ejemplo 42

{2-[4-fluoro-3-(furan-3-il)fenil]propan-2-il}carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (110 mg, 0,296 mmol), ácido furan-3-borónico (47,9 mg, 0,428 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 44%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (ddd, $J = 0,9, 1,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,5, 7,1$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,6, 10,6$ Hz, 1H), 6,76 (dt, $J = 0,8, 1,7$ Hz, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,40-2,11 (m, 6H), 2,02-0,87 (m, 5H), 1,59 (dd, $J = 11,6, 70,3$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160,0, 157,5, 150,2, 143,9, 127,44, 127,36, 127,0, 126,1, 123,8, 116,6, 116,4, 71,5, 55,9, 55,0, 47,6, 46,7, 30,1, 29,9, 25,6, 24,8, 19,8 ppm. Pureza: 96% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,85 min; (M+1) 372,9.

Ejemplo 43

{2-[4-fluoro-3-(piridin-4-il)fenil]propan-2-il}carbamato de **1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, [2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo (130 mg, 0,291 mmol), ácido piridin-4-borónico (54 mg, 0,43 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (46 mg, 41%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 7,61-7,39 (m, 4H), 7,15 (dd, J = 8,6, 10,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 3,40-2,07 (m, 6H), 1,69 (d, J = 10,8 Hz, 6H), 2,06-0,74 (m, 5H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160,0, 157,6, 143,3, 141,6, 141,5, 126,7, 126,6, 124,9, 124,8, 120,1, 119,9, 116,1, 115,9, 115,4, 115,1, 109,2, 71,4, 55,9, 55,0, 47,6, 46,7, 29,9, 25,6, 24,8, 19,8 ppm. Pureza: 97% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,82 min; (M+1) 384,6.

Ejemplo 44

1-(1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-il)-3-(2-fenilpropan-2-il)urea

Usando el procedimiento general C, quinuclidin-3-amina (102 mg, 0,6 mmol), CDI (131 mg, 0,789 mmol) y cumilamina (95 mg, 0,70 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 10%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,61-7,47 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,20 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,14 (ddd, J = 2,3, 9,4, 14,2 Hz, 1H), 2,79-1,89 (m, 6H), 1,64 (d, J = 3,3 Hz, 6H), 1,58-1,10 (m, 5H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 157,4, 146,2, 129,3, 127,8, 125,8, 57,1, 54,9, 47,7, 47,1, 46,7, 30,6, 30,5, 26,0, 20,3 ppm. Pureza: 79% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,61 min; (M+1) 288,2.

Preparación O

Ejemplo 45

{2-[3-(prop-1-en-2-il)fenil]propan-2-il}carbamato de **3-ciano-1-**

144

azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

A una solución de 3-hidroxiquinuclidin-3-carbonitrilo (38 mg, 0,25 mmol) en acetonitrilo/dioxano (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió trietilamina (7,0 ul, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió gota a gota 1-(2-isocianatopropan-2-il)-3-(prop-1-en-2-il)benceno (49,0 ul, 0,248 mmol). La reacción se agitó durante un periodo de 18 h a 65 °C y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar el carbamato correspondiente en forma de un aceite transparente (57 mg, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,20 (s, 5H), 6,61(s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,29 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,13 (s, 6H) 2,05-2,00 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,50-1,37 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 135,4, 128,7, 125,2, 124,5, 124,0, 122,0, 112,9, 61,2, 47,0, 46,2, 32,4, 31,8, 29,9, 29,4, 29,2, 26,6, 25,7, 23,7, 22,8, 22,2, 19,2 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,81 min; (M+1) 354.

Preparación P

Ejemplo 46

N-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida

A una solución de 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano (350 mg, 2,77 mmol) y 1-(2-isocianatopropan-2-il)-3-(prop-1-en-2-il)benceno (1,09 ml, 5,55 mmol) en cloroformo (2 ml) se le añadieron 3-4 porciones de tamices moleculares. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO₂, CHCl₃ y NH₃ 2 N en MeOH) para proporcionar la urea correspondiente en forma de un sólido de color blanquecino (650 mg, 36%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 5,34(s, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,73 (s a, 1H), 4,03 (BR s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,14-3,03 (m, 6H), 2,15 (s, 3H) 2,06 (m, 2H), 1,72 (m, 8H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 155,7, 148,3, 143,8, 141,3, 128,5, 124,1, 123,9, 122,0, 112,5, 57,8, 55,8, 48,1, 46,4 (2 x), 41,2, 30,2 (2 x), 27,3 (2 x), 22,1 ppm. Pureza: >98% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,71 min; (M+1) 328.

Ejemplo 47**1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxilato de bifenil-2-ilo**

Se trató carbonocloridato de bifenil-2-ilo (83,0 mg, 0,358 mmol) con 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano (113 mg, 0,896 mmol) usando el mismo procedimiento indicado en el ejemplo 46 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (17 mg, 15%). Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,75 min; (M+1) 323.

Ejemplo 48**N-{2-[3-(propan-2-il)fenil]propan-2-il}-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida**

Usando el procedimiento general F, N-(2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida (100 mg, 0,305 mmol) y paladio, (20 mg, 20% en peso sobre carbono) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (60 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,66 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,15 (m, 7H), 2,06 (s, 2H), 1,77 (s, 7H), 1,26 (d, J = 4,0 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 155,8, 148,9, 148,5, 128,5, 124,7, 123,1, 122,4, 57,8, 56,0, 48,1, 46,4, 41,2, 34,5, 32,2, 30,4, 30,0, 29,9, 27,3, 24,3, 22,9 ppm. Pureza: >91% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,74 min; (M+1) 330.

Preparación Q**Ejemplo 49****(+/-) 2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato de (3S,4S)-1-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ilo**

A una solución de (+/-) (3S,4S)-1-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ol (294 mg, 2,6 mmol)

en THF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaH [60%, aceite] (107 mg, 2,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadió gota a gota 1-(2-isocianatopropan-2-il)-3-(prop-1-en-2-il)benceno (344 μ l, 1,73 mmol). La reacción se agitó durante un periodo de 30 min y se detuvo con salmuera. La solución se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El material en bruto se purificó en un aparato combiflash (cartucho de SiO_2 , CHCl_3 y NH_3 2 N en MeOH) para proporcionar el correspondiente carbamato en forma de un aceite transparente (140 mg, 26%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26-7,20 (m, 3H), 7,11 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,19 (s a, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,81 (s a, 1H), 2,99 (s a, 1H), 2,82 (s a, 1H), 2,70 (s a, 1H), 2,53 (s a, 2H), 2,33 (s a, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,76 (s a, 1H), 1,61 (s a, 6H), 1,52 (s a, 1H), 1,37 (s a, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 147,1, 143,7, 141,5, 128,5, 124,1, 122,1, 112,7, 75,6, 60,6, 59,4, 55,4, 54,3, 53,9, 41,5, 29,9, 29,8, 29,4, 22,2, 21,6 ppm. Pureza: >98% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,83 min; (M+1) 315.

Ejemplo 50

(+/-){2-[3-(propan-2-il)fenil]propan-2-il}carbamato de (3S,4S)-1-azabicyclo[2,2,1]hept-3-ilo

Usando el procedimiento general F, (+/-)2-(3-(prop-1-en-2-il)fenil)propan-2-ilcarbamato de (3S,4S)-1-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ilo (110 mg, 0,350 mmol) y paladio (20 mg, 20% en peso sobre carbono) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (36 mg, 46%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,19 (m, 3H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,44 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,19 (s a, 1H), 3,02 (s a, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,69 (s a, 1H), 2,39 (s a, 1H), 1,91 (s a, 1H), 1,66 (s a, 7H), 1,26 (d, J = 4,0 Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 128,5 (2 x), 124,8, 123,1 (2 x), 122,4 (2 x), 77,4, 60,6, 59,4, 55,5, 41,5, 34,5, 29,9, 29,9, 29,5, 24,3 (2 x), 21,6 ppm. Pureza: >95% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,88 min; (M+1) 317.

Ejemplo 51

N-[2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-

carboxamida

Usando el procedimiento general A, hidrocloreuro de 2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-amina (1,00 g, 3,72 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (265 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54-7,52 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,71(s, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,13-2,95 (m, 6H), 2,04-1,97 (m, 2H) 1,77-1,67 (m, 2H), 1,65 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 158,9, 156,4, 155,4, 145,9, 130,2, 125,6, 116,2, 57,8, 54,9, 48,3, 46,6, 46,6, 41,6, 30,5, 30,5, 27,6, 27,6 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,73 min; (M+1) 384.

Ejemplo 52**N-[2-(6-fluorobifenil-3-il)propan-2-il]-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-****carboxamida**

Usando el procedimiento general E, N-[2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida (100 mg, 0,261 mmol), ácido fenilborónico (79 mg, 0,65 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (66 mg, 66%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (m, 2H), 7,44-7,40 (m, 5H), 7,08(m, 1H), 4,78(s a, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 6H), 2,00 (m, 2H) 1,67(m, 7H), 1,26 (s, 1H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 159,6, 155,6, 144,6, 136,5, 129,3, 128,6, 128,5, 127,8, 127,5, 125,7, 125,6, 116,1, 115,9, 57,9, 55,3, 48,2, 46,4, 46,4, 41,6, 30,6, 30,5, 29,9, 27,6 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,88 min; (M+1) 382.

Ejemplo 53**N-[2-(4',6-difluorobifenil-3-il)propan-2-il]-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-****carboxamida**

Usando el procedimiento general E, N-[2-(3-bromo-4-fluorofenil)propan-2-il]-1,4-

diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida (100 mg, 0,261 mmol), ácido 4-fluorofenil borónico (91 mg, 0,65 mmol) y acetato paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (64 mg, 62%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 3H), 4,77 (s, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,10-2,90 (m, 6H), 1,98 (m, 2H) 1,71 (m, 8H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 163,7, 161,3, 159,5, 157,1, 155,6, 144,6, 131,0, 130,9, 127,4, 127,2, 125,7, 116,1, 115,6, 57,9, 55,2, 48,2, 46,4, 46,4, 41,5, 30,6, 30,6, 27,6, 27,6 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,90 min; (M+1) 400.

Ejemplo 54

N-[2-(naftalen-1-il)propan-2-il]-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida

Usando el procedimiento general A, hidrocloreuro de 2-(naftalen-1-il)propan-2-amina (227 mg, 1,23 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (206 mg, 50%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63-8,60 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H),), 7,47-7,42 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,11-2,88 (m, 7H), 2,01-1,91 (m, 7H), 1,68-1,62 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 176,2, 155,5, 142,6, 135,3, 130,6, 129,9, 128,8, 126,3, 125,4, 125,2, 123,9, 57,3, 57,1, 47,7, 45,8, 45,8, 40,7, 29,4, 29,4, 26,9, 26,9 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,72 min; (M+1) 338.

Ejemplo 55

N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida

Usando el procedimiento general A, hidrocloreuro de 2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-amina (100 mg, 0,372 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 49%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,56

(m, 2H), 3,14-2,91 (m, 7H), 1,99 (m, 2H) 1,71 (m, 7H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,1, 158,6, 155,7, 131,3, 113,1, 118,3, 118,0 57,8, 54,0, 48,1, 46,4, 46,4, 41,5, 29,1, 29,1, 27,5, 27,5 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,73 min; (M+1) 384.

Ejemplo 56

N-[2-(4-fluorobifenil-3-il)propan-2-il]-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida

Usando el procedimiento general E, N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida (100 mg, 0,261 mmol), ácido fenil borónico (30 mg, 0,25 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (27 mg, 39%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56-7,51 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 6H), 2,04-1,98 (m, 2H) 1,78 (s, 6H), 1,73-1,67 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 161,8, 159,4, 155,9, 140,9, 137,2, 134,6, 128,9, 127,4, 127,3, 127,2, 127,1, 127,0, 116,9, 57,9, 54,4, 48,1, 46,5, 46,5, 41,4, 29,9, 29,3, 27,5, 27,5 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,90 min; (M+1) 400.

Ejemplo 57

N-(2-(3-isopropoxifenil)propan-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida

Usando el procedimiento general A, hidrocloreuro de 2-(3-isopropoxifenil)propan-2-amina (60 mg, 0,31 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 57%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92-6,87 (m, 2H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 4,66 (s a, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H) 3,56 (m, 2H), 3,08-2,90 (m, 5H), 1,96 (m, 2H) 1,69-1,60 (m, 7H), 1,27 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,17 (s a, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158,0, 155,7, 150,3, 129,4, 117,1, 113,4, 113,1, 77,5, 69,8, 55,7, 48,2, 46,4, 46,4, 46,3, 41,5, 30,3, 30,0, 29,9, 27,6,

22,3 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,75 min; (M+1) 346.

150

Ejemplo 58

N-(bifenil-3-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida

Usando el procedimiento general A, bifenil-3-amina (100 mg, 0,592 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (93 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (m, 1H), 7,56-53 (m, 2H), 7,39-7,21(m, 6H), 6,67 (s a, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,16 (s a, 1H), 3,66- 3,61 (m, 2H), 3,07-2,86 (m, 6H), 1,97 (m, 2H) 1,68 (m, 2H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 154,7, 142,0, 141,1, 139,9, 129,3, 128,8, 128,8, 127,5, 127,3, 127,3, 122,0, 119,4, 119,2, 57,5, 48,4, 46,3, 46,3, 42,1, 27,5, 27,5 ppm. Pureza: >96% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,75 min; (M+1) 333.

Ejemplo 59

N-{2-[2-fluoro-5-(2-metilpropil)fenil]propan-2-il}-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida

Usando el procedimiento general E, N-(2-(5-bromo-2-fluorofenil)propan-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida (100 mg, 0,261 mmol), con ácido borónico isopropilo (66 mg, 0,65 mmol) y acetato de paladio (II) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (27 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93-6,81 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,65 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,09-2,90 (m, 5H), 2,40 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,01-1,92 (m, 2H) 1,81-1,61 (m, 8H), 1,22-1,17 (m, 2H), 0,87 (d, J = 8,0 Hz, 6H) ppm. ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160,5, 158,0, 155,9, 137,0, 133,6, 128,8, 116,0, 57,9, 54,3, 48,1, 46,4 (2 x), 45,2, 41,4, 30,5, 29,9, 29,2, 29,2, 27,5, 22,6, 22,6 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,94 min; (M+1) 362.

Ejemplo 60**N-(bifenil-2-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida**

Usando el procedimiento general A, 1-isocianatobifenilo (50 mg, 0,26 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (55 mg, 65%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 6H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,00-2,80 (m, 6H), 1,68 (m, 2H) 1,43 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 154,2, 138,9, 136,6, 131,7, 129,7, 129,5, 129,5, 129,3, 129,3, 128,7, 128,1, 122,6, 120,5, 57,6, 48,5, 46,2, 46,2, 41,6, 29,9, 27,3 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,64 min; (M+1) 322.

Ejemplo 61**N-(naftalen-1-il)-1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano-4-carboxamida**

Usando el procedimiento general A, 1-isocianatonaftaleno (208 mg, 1,23 mmol) y 1,4-diazabicyclo[3,2,2]nonano dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 48%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,80-7,72 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,44-7,35 (m, 3H), 6,65 (s a, 1H), 4,18 (s a, 1H), 3,64 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,09-2,91 (m, 6H), 2,08-1,93 (m, 2H) 1,74-1,66 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 155,3, 134,4, 134,3, 128,9, 128,2, 126,2, 126,1, 126,0, 125,1, 121,2, 121,0, 57,6, 48,7, 46,4, 46,4, 42,2, 27,6, 27,6 ppm. Pureza: >99% UPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,53 min; (M+1) 296.

Ejemplo 62**2-(bifenil-4-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general B, se convirtió bromobenzonitrilo (2,00 g, 11,0 mmol) en la 2-(4-bromofenil)propan-2-amina correspondiente (1,20 g, 51%) en forma de un aceite de color pardo.

Usando el procedimiento general A, 2-(4-bromofenil)propan-2-amina (1,0 g, 4,7 mmol) y (S)-quinuclidin-3-ol dieron 2-(4-bromofenil)propan-2-ilcarbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo (1,0 g, 58%) en forma de un aceite de color pardo.

Usando el procedimiento general E, el bromuro anterior (200 mg, 0,540 mmol), ácido fenilborónico (133 mg, 1,10 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 35%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,53 (m, 4H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,26 (s a, 1H), 4,64 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 1H), 3,10-2,45 (m, 5H), 2,40-1,80 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 7H), 1,55-1,33 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 154,5, 146,1, 140,8, 139,5, 128,7, 127,2, 127,1, 127,1, 125,2, 70,9, 55,5, 55,1, 47,4, 46,4, 31,1, 29,5, 25,3, 24,5, 19,5 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,56 min; (M+1) 365.

Ejemplo 63**2-(4-(pirimidin-5-il)fenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, 2-(4-bromofenil)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (200 mg, 0,540 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (136 mg, 1,12 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 40%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,17 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,58-7,51 (m, 4H), 5,34 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,92-2,41 (m, 5H), 2,00-1,76 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 7H), 1,52-1,32 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 157,4, 154,8, 154,5, 148,2, 134,0, 132,5, 127,0, 126,0, 71,2, 55,6, 55,0, 47,4, 46,3, 29,7, 29,4, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Pureza: > 96% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,34 min; (M+1) 366.

Ejemplo 64**1-(bifenil-4-il)ciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general G, bromobenzonitrilo (3,00 g, 16,5 mmol) se convirtió en la 1-(4-bromofenil)ciclopropanamina correspondiente (1,80 g, 51%) en forma de un sólido de color amarillo.

Usando el procedimiento general A, 1-(4-bromofenil)ciclopropanamina (1,0 g, 4,7 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron 1-(4-bromofenil)ciclopropil-carbamato de quinuclidin-3-ilo (1,3 g, 75%) en forma de un semi-sólido de color blanco.

Usando el procedimiento general E, el carbamato anterior (400 mg, 1,12 mmol), ácido fenilborónico (267 mg, 2,22 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (100 mg, 25%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,33 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,26-7,15 (m, 3H), 5,93 (s a, 0,6H), 5,89 (s a, 0,4H), 4,67 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 1H), 2,88-2,42 (m, 5H), 1,98-1,08 (m, 9H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155,0, 141,0, 139,7, 138,2, 127,7, 126,1, 126,0, 124,8, 124,1, 70,0, 54,5, 46,3, 45,4, 34,1, 24,3, 23,2, 18,3, 17,0 ppm. Pureza: 100% LCMC (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,52 min; (M+1) 363.

Preparación R

Ejemplo 65

1-(4-(piridin-2-il)fenil)ciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una solución de 1-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (870 mg, 2,43 mmol) en 30 ml 1,4-dioxano, se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,81 g, 7,22 mmol), CH₃COOK (2,10 g, 21,4 mmol) y [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ (97 mg, 0,12 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/metanol de 20/1 a 10/1, que contenía 1% de TEA) para dar 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (260 mg, 33%) en forma de un semisólido de color pardo.

Usando el procedimiento general E, el boronato anterior (260 mg, 0,632 mmol), 2-bromopiridina (149 mg, 0,941 mmol) y Pd₂(dba)₃ (32,0 mg, 0,036 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un compuesto semi-sólido de color blanco (70 mg, 31%). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,66-7,57 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,11 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 6,16 (s a, 0,6H), 5,97 (s a, 0,4H), 4,63 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,90-2,38 (m, 5H), 1,90-1,10 (m, 9H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 156,1, 155,2, 148,6, 143,0, 136,3, 135,7, 125,9, 124,5, 120,9, 119,4, 70,3, 54,6, 46,3, 45,4, 34,1, 24,4, 23,5, 18,5, 17,3 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,18 (M+H) 364.

Ejemplo 66**1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)ciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, el 1-(4-bromofenil)ciclopropil-carbamato de quinuclidin-3-ilo (400 mg, 1,10 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (204 mg, 1,64 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (110 mg, 28%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ (s, 1H), $\square\square\square\square$ (s, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,02 (s a, 0,7H), 6,02 (s a, 0,3H), 4,65 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 1H), 2,86-2,40 (m, 5H), 1,98-1,12 (m, 9H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156,3, 155,1, 153,7, 143,3, 132,9, 131,1, 126,0, 125,3, 70,5, 54,7, 46,4, 45,4, 34,1, 24,4, 23,5, 18,5, 17,5 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,29 min; (M+1) 365.

Ejemplo 67**1-(4'-fluorobifenil-4-il)ciclopropilcarbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, 1-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo, ácido 4-F-fenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (45%). ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06-7,83 (d, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 4H), 4,56-4,54 (m, 1H), 3,13-2,32 (m, 6H), 1,91-1,19 (m, 9H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163,2, 161,2, 156,4, 143,7, 136,9, 128,9, 128,8, 126,8, 125,6, 116,2, 116,0, 70,7, 55,8, 47,4, 46,4, 34,8, 25,7, 24,6, 19,6, 18,7, 18,6 ppm. Pureza: > 97% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,96 min; (M+1) 381,2.

Ejemplo 68**1-(4'-fluorobifenil-4-il) ciclopropilcarbamato de 1-azabicyclo [3,2,2] nonan-4-ilo**

Usando el procedimiento general E, 1-(4-bromofenil)-ciclopropil carbamato de 1-azabicyclo[3,2,2]nonan-4-ilo, ácido 4-F-fenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27%). ^1H RMN (500 MHz,

CDCl₃) δ 7,52-7,48 (m, 4H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,14-7,11 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,47-5,33 (d, 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 3,15-2,75 (m, 6H), 2,10-0,88 (m, 11H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 163,4, 161,4, 155,7, 142,1, 138,3, 136,9, 128,5, 128,5, 127,0, 125,9, 125,4, 115,7, 115,5, 78,8, 51,7, 48,3, 44,9, 35,2, 33,7, 30,6, 29,7, 24,8, 22,2, 18,1 ppm. Pureza: > 99% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,56 min; (M+1) 395,2.

Ejemplo 69

1-(4-(5-fluoropiridin-2-il)fenil)ciclopropilcarbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general E, (1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)fenil)ciclopropil)carbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo, 2-bromo-5-fluoropiridina y [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,51-8,52 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,87-7,85 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 7,69-7,67 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 5,79- 5,66 (d, 1H), 4,73-4,71 (t, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,22-3,19 (m, 1H), 2,87-2,61 (m, 5H), 2,01-1,22 (m, 9H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 160,8, 157,4, 156,1, 153,5, 144,4, 137,8, 136,3, 126,7, 125,7, 124,9, 123,6, 121,1, 71,6, 55,7, 47,4, 46,5, 35,3, 29,7, 25,4, 24,8, 19,4, 18,2 ppm. Pureza: > 99% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,41 min; (M+1) 382,2.

Preparación S

Ejemplo 70

(S)-1-(1-(4'-fluorobifenil-4-il)ciclopropil)-3-(3-metilquinuclidin-3-il)urea

En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con dos embudos de adición de ajuste de presión y un tapón de goma conectado con un caudalímetro de gases, se agitó una suspensión de 1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanamina (1,50 g, 7,07 mmol) en una mezcla de 20 ml de agua y 1 ml de HCl conc. durante 10 min. Se añadió tolueno (10 ml) y la solución se mantuvo con agitación vigorosa y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (3,10 g, 10,6 mmol) en 20 ml de tolueno y 40 ml de NaHCO₃ acuoso saturado durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se

agitó durante 30 min más. La agitación se detuvo y después el tolueno de la parte superior se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el isocianato correspondiente que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del isocianato anterior (134 mg, 0,571 mmol) en 15 ml de tolueno se le añadió (S)-3-metilquinuclidin-3-amina (80 mg, 0,57 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía de fase inversa en un aparato combiflash (MeCN a 0-20% en agua) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 mg, 33%). ^1H RMN (500 MHz CDCl_3) δ 7,52-7,48 (m, 4H), 7,27-7,25 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 7,13-7,09 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 2,95-2,71 (m, 5H), 2,65-2,64 (m, 1H), 1,94-1,93 (m, 1H), 1,69-1,68 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 5H), 1,36-1,33 (m, 4H), 1,26-1,23 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz CDCl_3) δ 163,5, 161,5, 157,5, 141,5, 138,5, 136,6, 136,6, 128,5, 128,4, 127,2, 124,7, 115,8, 115,6, 63,8, 52,3, 46,6, 46,3, 34,9, 31,0, 25,0, 23,2, 22,5, 20,2, 20,0 ppm. Pureza: > 99% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,51 min; ($\text{M}+\text{H}^+$) 394,2.

Ejemplo 71

[1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)ciclopropil]carbamato de (S)-1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, 1-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo (0,446 g, 1,22 mmol), ácido 2,4-difluorofenil borónico (0,386 g, 2,44 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,015 g, 0,067 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (0,111 g, 23%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,43 (dd, $J = 8,4, 1,6$ Hz, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,99-6,81 (m, 2H), 5,54 (d, $J = 48,0$ Hz, 1H), 4,82-4,65 (m, 1H), 3,30-3,07 (m, 1H), 2,98-2,44 (m, 5H), 1,97 (d, $J = 32,7$ Hz, 1H), 1,83 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,39 (s, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H) ppm. ^{13}C RMN rotómero principal (CDCl_3) δ 162,2 (dd, $J = 12,8, 249,1$ Hz), 159,8 (dd, $J = 11,8, 251,0$ Hz), 156,9, 156,0, 142,6, 133,1, 131,3 (m), 128,9, 125,6, 124,9, 111,5 (dd, $J = 3,9, 21,2$ Hz), 104,4 (dd, $J = 25,2, 29,4$ Hz), 72,1, 71,6, 55,7, 47,4, 46,5, 35,7, 35,3, 25,5, 24,6, 24,4,

19,5, 18,1 ppm. Pureza: LCMS > 99,3% (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 0,90 min; (M+1) 399,0.

Ejemplo 72

1-(4'-metoxibifenil-4-il)ciclopropil]carbamato de 1-azabicyclo[2,2,2]oct-3-ilo

Usando el procedimiento general E, 1-(4-bromofenil)ciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (0,485 g, 1,33 mmol), ácido 4-metoxifenil borónico (0,404 g, 2,66 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,016 g, 0,071 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,337 mg, 65%). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,48 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz, 4H), 7,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,58 (d, $J = 48,7$ Hz, 1H), 4,83-4,63 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,20 (dd, $J = 24,0, 15,5$ Hz, 1H), 2,97-2,42 (m, 5H), 1,97 (d, $J = 30,9$ Hz, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,75-1,33 (m, 3H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H) ppm. ^{13}C RMN rotómero principal (CDCl_3) δ 159,1, 156,0, 141,4, 139,0, 133,4, 128,0, 126,7, 125,9, 114,2, 71,5, 55,7, 55,3, 47,4, 46,5, 35,3, 25,5, 24,6, 19,6, 17,8 ppm. Pureza: LCMS >97,1% (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 0,88 min; (M+1) 393,4.

Preparación I

Ejemplo 73

2-(5-(4-fluorofenil)tiofen-3-il)propan-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una solución en agitación y refrigeración (0 °C) de 5-bromotiofeno-3-carboxilato de etilo (13,30 g, 56,57 mmol) en THF (100 ml) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico [3,0 M] (55,0 ml, 165 mmol), durante 20 minutos. Después de 2 horas, la solución de reacción se concentró. El residuo se recogió en NH_4Cl acuoso (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El aceite de color ámbar resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar 2-(5-bromotiofen-3-il)propan-2-ol en forma de un aceite de color ámbar pálido (8,05 g, 64%).

15^a

A una solución agitada de 2-(5-bromotiofen-3-il)propan-2-ol (8,03 g, 36,3 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) se añadió azida sódica (7,08 g, 109 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (8,0 ml; gota a gota durante 5-6 minutos). La suspensión espesante se agitó durante 1,5 horas antes de diluir con agua (350 ml) y de extraer con acetato de etilo (1 x 200 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso (1 x 250 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto de azida en bruto. A una solución agitada de este material en THF (160 ml) se añadió agua (11 ml) seguido de trifenilfosfina (23,8 g, 90,7 mmol). La reacción se agitó durante 2 días antes de concentración. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se extrajo con HCl acuoso 1 N (4 x 75 ml). Los extractos combinados se basificaron con NH_4OH concentrado y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml). A su vez, estos extractos se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El aceite de color ámbar resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de cloruro de metileno/metanol/amoniaco para proporcionar una mezcla de 2-(5-bromotiofen-3-il)propan-2-amina y óxido de trifenilfosfina (proporción ~70/30) en forma de un aceite viscoso de color ámbar (1,32 g, 17%).

A una solución agitada de 3-quinuclidinol (3,00 g, 23,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (5,94 g, 29,5). Después de agitar durante 4 horas, el precipitado se retiró por filtración, se aclaró con THF y se secó al aire sobre la frita al vacío doméstico. La torta de filtro se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso (1 x 150 ml) y agua (2 x 150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar un producto de quinuclidin-3-il carbonato de 4-nitrofenilo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución agitada de 2-(5-bromotiofen-3-il)propan-2-amina (0,366 g, 1,66 mmol) en THF (10 ml) se añadió quinuclidin-3-il carbonato 4-nitrofenilo (0,571 g, 1,95 mmol) y unos pocos gránulos de 4-(dimetilamino)piridina. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche, se concentró y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y NaHCO_3 acuoso (50 ml). La fase orgánica se lavó de nuevo con NaHCO_3 acuoso (1 x 50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La goma de color amarillo sucio resultante se purificó por

cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de cloroformo/metanol/amoniaco para proporcionar (1-(5-bromotiofen-3-il)ciclopropil)carbamato de quinuclidin-3-ilo en forma de un sólido de color blanquecino (0,305 g, 49%).

Usando el procedimiento general E, (1-(5-bromotiofen-3-il)ciclopropil)carbamato de quinuclidin-3-ilo (0,227 g, 0,742 mmol), ácido 4-fluorofenil borónico (0,208 g, 1,49 mmol), triciclohexilfosfina (0,021 g, 0,075 mmol), fosfato potásico (0,866 g, 4,08 mmol) y acetato de paladio (8,0 mg, 36 μ mol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (0,142 g, 49%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,60-7,45 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,10-6,97 (m, 3H), 5,23 (s a, 1H), 4,72-4,61 (m, 1H), 3,30-3,04 (m, 1H), 3,03-2,25 (m, 5H), 2,09-1,02 (m, 11H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 162,3 (d, $J = 247,1$ Hz), 154,5, 149,8, 143,6, 130,7, 127,4 (d, $J = 8,1$ Hz), 121,8, 118,9, 115,8 (d, $J = 21,6$ Hz), 70,8, 55,5, 53,4, 47,3, 46,4, 29,0, 25,4, 24,4, 19,4 ppm. Pureza: 95,8% UPLCMS (210 nm y 254 nm); tiempo de retención 0,90 min; (M+1) 389,

Preparación U

Ejemplo 74

(S)-quinuclidin-3-il 2-(3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il)propan-2-ilcarbamato

A una solución en agitación de 2-(3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il)propan-2-amina (1,21 g, 5,12 mmol) en tolueno se le añadió una solución de fosgeno en tolueno [$\sim 1,9$ M] (10,8 ml, 20,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante dos horas y después se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno (2 x 15 ml) para proporcionar el intermedio de isocianato en bruto en forma de un aceite dorado. Este material se recogió en tolueno (10 ml) y se trató con (S)-3-quinuclidinol (0,749 g, 5,89 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de cloroformo/metanol/amoniaco para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,971 g, 49%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,09-8,00 (m, 2H), 7,87 (s a, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 4,54-4,45 (m, 1H), 3,14-2,92 (m, 1H), 2,87-2,17 (m, 5H), 1,98-0,98 (m, 11H) ppm.

fol

^{13}C RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 180,1, 165,6, 162,6 (d, $J = 246,4$ Hz), 154,7, 131,2 (d, $J = 3,0$ Hz), 128,7 (d, $J = 8,4$ Hz), 118,2, 115,7 (d, $J = 21,8$ Hz), 70,6, 55,3, 52,8, 46,9, 45,9, 29,9, 25,2, 24,2, 19,2 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm y 254 nm); tiempo de retención 0,82 min; (M+1) 390.

Preparación V

Ejemplo 75

(S)-quinuclidin-3-il 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-ilcarbamato

A una solución agitada de 4-fluorotiobenzamida (8,94 g, 57,6 mmol) en etanol (70 ml) se le añadió 4-cloroacetoacetato de etilo (7,8 ml, 58 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se trató con la adición de una alícuota de 4-cloroacetoacetato de etilo (1,0 ml, 7,4 mmol) y se sometió a reflujo durante 3,5 horas más. Después, la reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y NaHCO_3 acuoso (200 ml). La fase orgánica se combinó con una reextracción de la fase acuosa (acetato de etilo, 1 x 75 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite de color ámbar resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)acetato de etilo en forma de un sólido casi incoloro con un bajo punto de fusión (13,58 g, 89%).

A una solución agitada de 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)acetato de etilo (6,28 g, 23,7 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió hidruro sódico [dispersión a 60% en aceite mineral] (2,84 g, 71,0 mmol). La mezcla espumosa se agitó durante 15 minutos antes de enfriar en un baño de hielo y de añadir yodometano (4,4 ml, 71 mmol). La reacción se agitó durante una noche, dejando que el baño de refrigeración se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (80 ml) y agua (200 ml). La fase orgánica se lavó con una segunda porción de agua (1 x 200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El aceite de color ámbar resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar 2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)-2-metilpropanoato de etilo en forma de un aceite

incoloro (4,57 g, 66%).

A una solución agitada de 2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)-2-metilpropanoato de etilo (4,56 g, 15,5 mmol) en 1:1:1 de THF/etanol/agua (45 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (2,93 g, 69,8 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se concentró y se redisolvió en agua (175 ml). La solución se lavó con éter (1 x 100 ml), se acidificó mediante la adición de HCl 1,0 N (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 70 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar ácido 2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)-2-metilpropanoico en forma de un sólido de color blanco (4,04 g, 98%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

A una solución en agitación y refrigeración (0 °C) de ácido 2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)-2-metilpropanoico (4,02 g, 15,2 mmol) en THF (100 ml) se le añadió trietilamina (4,2 ml, 30 mmol) seguido de cloroformiato de isobutilo (3,0 ml, 23 mmol). La reacción se agitó en frío durante 1 hora más antes de añadir una solución de azida sódica (1,98 g, 30,5 mmol) en agua (20 ml). La reacción se agitó durante una noche, dejando que el baño de refrigeración se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso (1 x 150 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Después de la coevaporación con tolueno (2 x 50 ml), el sólido de color blanco resultante se recogió en tolueno (100 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas. Después, se añadió (S)-3-quinuclidinol (3,87 g, 30,4 mmol) y se continuó el reflujo durante una noche. La reacción se concentró y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y NaHCO_3 acuoso (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido blanquecino resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de cloroformo/metanol/amoniaco para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,34 g, 73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,96-7,88 (m, 2H), 7,16-7,04 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,00-2,50 (m, 5H), 2,01-1,26 (m, 11H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 166,4, 165,1, 163,8 (d, $J = 250,3$

Hz), 162,9, 155,0, 130,1 (d, $J = 3,3$ Hz), 128,4 (d, $J = 8,5$ Hz), 115,9 (d, $J = 22,3$ Hz), 112,5, 71,2, 55,7, 54,2, 47,5, 46,5, 28,0, 25,5, 24,7, 19,6 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm y 254 nm); tiempo de retención 0,83 min; (M+1) 390.

Preparación W

Ejemplo 76

2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)propan-2-ilcarbamato de (S)-quinuclidin-3-ilo

A una solución agitada de 3-amino-3-tioxopropanoato de etilo (20,00 g, 135,9 mmol) en etanol (120 ml) se le añadió 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (29,49 g, 135,9 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora, se concentró y se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y NaHCO_3 acuoso (400 ml). La fase orgánica se combinó con una reextracción de la fase acuosa (acetato de etilo, 1 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido de color pardo claro resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)acetato de etilo en forma de un sólido de color blanquecino (29,92 g, 83%).

A una solución en agitación y refrigeración (-78 °C) de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)acetato de etilo (10,00 g, 37,69 mmol) en THF (250 ml) se le añadió gota a gota una solución de *t*-butóxido potásico en THF [1,0 M] (136 ml, 136 mmol), durante 15 minutos, seguido de 18-corona-6 (1,6 ml, 7,5 mmol). Después de 30 minutos más a -78 °C, se añadió gota a gota yodometano (8,5 ml) durante 5 minutos. La reacción se agitó en frío durante 2 horas más antes de verterla en agua (450 ml) y de extraer con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x 200 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El aceite de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de hexano/acetato de etilo para proporcionar 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo en forma de un aceite de color ámbar pálido (8,64 g, 78%).

A una solución agitada de 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanoato de etilo

164

(0,900 g, 3,07 mmol) en 1:1:1 de THF/etanol/agua (15 ml) se le añadió hidróxido de litio monohidrato (0,451 g, 10,7 mmol). Después agitar durante una noche, la reacción se concentró y se redisolvió en agua (80 ml). La solución se lavó con éter (1 x 50 ml), se acidificó con la adición de HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar ácido 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanoico en forma de un sólido de color dorado pálido (0,808 g, 99%).

A una solución en agitación y refrigeración (0 °C) de ácido 2-(4-(4-fluorofenil)tiazol-2-il)-2-metilpropanoico (0,784 g, 2,96 mmol) en THF (25 ml) se le añadió trietilamina (0,82 ml, 5,9 mmol), seguido de cloroformiato de isobutilo (0,58 ml, 4,4 mmol). La reacción se agitó en frío durante 1 hora más antes de añadir una solución de azida sódica (0,385 g, 5,92 mmol) en agua (7 ml). La reacción se agitó durante una noche, dejando que el baño de refrigeración se calentara lentamente a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO_3 acuoso (1 x 150 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. Después de coevaporación con tolueno (2 x 30 ml), el sólido de color blanquecino resultante se recogió en tolueno (25 ml) y se sometió a reflujo durante 4 horas. Después, se añadió (S)-3-quinuclidinol (0,753 g, 5,92 mmol) y se continuó el reflujo durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de cloroformo/metanol/amoniaco para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,793 g, 69%).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90-7,81 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 5,76 (s a, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 3,26-3,10 (m, 1H), 3,03-2,37 (m, 5H), 2,05-1,23 (m, 11H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 177,6, 162,6 (d, $J = 248,4$ Hz), 154,8, 153,6, 130,8 (d, $J = 3,2$ Hz), 128,1 (d, $J = 8,1$ Hz), 115,9 (d, $J = 21,7$ Hz), 112,2, 71,6, 55,7, 47,4, 46,5, 29,1, 25,4, 24,7, 19,6 ppm. Pureza: 100% UPLCMS (210 nm y 254 nm); tiempo de retención 0,82 min; (M+1) 390.

Ejemplo 77

1-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Una mezcla de 4-cianofenol (5,0 g, 42 mmol), bromuro de bencilo (8,6 g, 50 mmol), carbonato potásico (11,6 g, 84,0 mmol) en DMF (40 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/EtOAc de 20/1 a 5/1) para dar 4-(benciloxi)benzonitrilo en forma de un sólido de color blanco (8,1 g, 92%).

Usando el procedimiento general G, se convirtió 4-(benciloxi)benzonitrilo (6,00 g, 28,7 mmol) en la 1-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina correspondiente, en forma de un sólido de color amarillo (1,8 g, 26%).

Usando el procedimiento general A, 1-(4-(benciloxi)fenil)ciclopropanamina (600 mg, 2,51 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (170 mg, 17%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,30 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,50 (s a, 0,6H), 5,40 (s a, 0,4H), 4,96 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,88-2,50 (m, 5H), 1,95-1,05 (m, 9H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156,6, 154,8, 136,0, 134,2, 127,6, 126,9, 126,4, 125,4, 113,7, 70,0, 69,0, 54,5, 46,3, 45,4, 34,2, 24,3, 23,3, 18,3, 15,8 ppm. Pureza: > 90% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,57 min; (M+1) 393.

Ejemplo 78

bifenil-3-ilmetilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una solución en agitación y refrigeración (0 °C) de trifosgeno (0,80 g, 2,7 mmol) en THF (20 ml) se le añadió, gota a gota, una mezcla de (3-bromofenil)metanamina (1,0 g, 5,4 mmol) y trietilamina (1,08 g, 10,7 mmol) en THF (30 ml) durante 2 h. Después de que

se completara la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió quinuclidin-3-ol (1,40 g, 10,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/metanol = 10/1) para dar 3-bromobencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo en forma de un líquido incoloro (0,68 g, 37%).

Usando el procedimiento general E, 3-bromobencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (237 mg, 0,700 mmol), ácido fenilborónico (171 mg, 1,4 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un semisólido viscoso (110 mg, 47%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,62-7,38 (m, 3H), 7,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,32-5,17 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,95-2,65 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,42 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 155,2, 140,7, 139,8, 138,0, 128,1, 127,8, 126,4, 126,1, 125,5, 125,4, 125,3, 70,1, 54,4, 46,2, 45,3, 44,1, 24,3, 23,1, 18,2 ppm. Pureza: > 98% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,44 min; (M+1) 337.

Ejemplo 79

3-(pirimidin-5-il)bencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general E, 3-bromobencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (203 mg, 0,600 mmol), ácido pirimidin-5-ilborónico (149 mg, 1,2 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un semisólido viscoso (110 mg, 54%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 9,20 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,97-2,65 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 157,6, 156,2, 154,9, 140,1, 134,7, 134,1, 129,8, 128,2, 126,2, 70,9, 55,2, 47,2, 46,2, 44,8, 25,2, 23,8, 19,0 ppm. Pureza: > 95% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,22 min; (M+1) 339.

Ejemplo 80

3-(benciloxi)bencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Una mezcla de ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (0,6 g, 3,95 mmol), bromuro de bencilo (0,710 g, 4,14 mmol), hidróxido potásico (0,550 g, 9,87 mmol), KI (13 mg, 0,079 mmol) en THF (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 50 ml de agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N y el precipitado de color blanco que se formó se retiró por filtración para proporcionar ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético en forma de un sólido de color gris (0,87 g, 91%).

Usando el procedimiento general H, ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético (242 mg, 1,00 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un semisólido viscoso (200 mg, 55%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 5,30 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,93-2,60 (m, 5H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,42-1,34 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 159,1, 156,3, 140,2, 136,8, 129,7, 128,6, 128,0, 127,5, 120,0, 114,1, 113,6, 71,3, 70,0, 55,5, 47,3, 46,4, 45,0, 25,4, 24,3, 19,3 ppm. Pureza: > 95% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,51 min; (M+1) 367.

Ejemplo 81

4-fenoxibencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general H, ácido 2-(3-fenoxifenil)acético (228 mg, 1,00 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un semisólido viscoso (70 mg, 20%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,18 (m, 3H), 7,03 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,96-6,90 (m, 3H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,40-5,15 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 5H), 2,03-1,92 (m, 1H), 1,82-1,74 (m,

1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156,6, 155,9, 155,1, 139,6, 129,0, 128,8, 122,4, 121,1, 118,0, 116,7, 69,7, 54,1, 46,1, 45,2, 43,7, 24,2, 22,7, 18,0 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,50 min; (M+1) 353.

Ejemplo 82

3-isopropoxibencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Una mezcla que contenía ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (0,800 g, 5,26 mmol), 2-bromopropano (0,971 g, 7,89 mmol), hidróxido potásico (0,740 g, 13,2 mmol), KI (18 mg, 0,11 mmol) en 20 ml de EtOH se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 50 ml de agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 4:1) para obtener ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético en forma de un sólido de color blanco (0,45 g, 44%).

Usando el procedimiento general H, ácido 2-(3-isopropoxifenil)acético (291 mg, 1,50 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un semisólido viscoso (120 mg, 25%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,86-6,77 (m, 3H), 5,16-5,00 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,32 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 5H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 158,1, 156,2, 140,1, 129,7, 119,6, 115,2, 114,6, 71,0, 69,8, 55,3, 47,2, 46,3, 45,0, 25,3, 24,1, 22,0, 19,2 ppm. Pureza: > 90% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,42 min; (M+1) 319.

Ejemplo 83

3-isobutoxibencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Una mezcla que contenía ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (1,0 g, 6,6 mmol), 1-bromo-2-metilpropano (1,08 g, 7,91 mmol), hidróxido potásico (0,920 g, 16,4 mmol), KI (22 mg, 0,13 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en 50 ml de agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 4:1) para obtener ácido 2-(3-(benciloxi)fenil)acético en forma de un sólido de color blanco (0,42 g, 31%).

Usando el procedimiento general H, ácido 2-(3-isobutoxifenil)acético (208 mg, 1,00 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un semisólido viscoso (130 mg, 39%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,86-6,76 (m, 3H), 5,35-5,10 (m, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,69 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 5H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 159,6, 156,1, 139,9, 129,7, 119,6, 113,9, 113,4, 74,4, 70,9, 55,3, 47,2, 46,3, 45,1, 28,3, 25,3, 23,9, 19,3, 19,1 ppm. Pureza: > 95% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,50 min; (M+1) 333.

Ejemplo 84**3-(ciclopropilmetoxi)bencilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Una mezcla que contenía ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (1,0 g, 6,6 mmol), (bromometil)ciclopropano (0,97 g, 7,2 mmol), hidróxido potásico (0,920 g, 16,4 mmol), KI (22 mg, 0,13 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en 50 ml de agua y se extrajo con éter. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 4:1) para obtener ácido 2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)acético en forma de un sólido de color blanco (0,80 g, 59%).

Usando el procedimiento general H, ácido 2-(3-(ciclopropilmetoxi)fenil)acético (300 mg, 1,50 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (90 mg, 19%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,88-6,78 (m, 3H), 5,13-4,95 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,79 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,93-2,63 (m, 5H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,41-1,22 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 2H), 0,37-0,32 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 158,2, 155,5, 139,3, 128,6, 118,6, 112,8, 112,3, 71,7, 70,4, 54,5, 46,2, 45,3, 43,9, 24,4, 23,5, 18,5, 9,3, 2,2 ppm. Pureza: > 95% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,44 min; (M+1) 331.

127

Preparación X

Ejemplo 85

N-(2-(bifenil-4-il)propan-2-il)-2-(quinuclidin-3-il)acetamida

A una solución de hidrocloreuro del ácido 2-(quinuclidin-3-il)acético (0,97 g, 4,7 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió HATU (1,79 g, 4,72 mmol), 2-(4-bromofenil)propan-2-amina (1,0 g, 4,7 mmol) y trietilamina (3,9 ml, 28 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para proporcionar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/metanol 50/1 a 3/1) para obtener N-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)-2-(quinuclidin-3-il)acetamida en forma de un sólido de color amarillo (1,3 g, 76%).

Usando el procedimiento general E, N-(2-(4-bromofenil)propan-2-il)-2-(quinuclidin-3-il)acetamida (200 mg, 0,550 mmol), ácido fenilborónico (134 mg, 1,00 mmol) y [PdCl₂(pddf)]CH₂Cl₂ dieron el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color pardo (58 mg, 32%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,50 (m, 4H), 7,44-7,37 (m, 4H), 7,31 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,92-2,78 (m, 3H), 2,60 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 3H), 1,47-1,90 (m, 11H) ppm. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170,5, 146,1, 140,7, 139,2, 128,8, 127,2, 127,0, 125,2, 55,6, 53,1, 46,8, 46,2, 40,3, 31,7, 29,3, 29,2, 26,0, 24,4, 19,7 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,55 min; (M+1) 363.

Ejemplo 86**bifenil-3-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

A una solución de quinuclidin-3-ol (635 mg, 5,00 mmol) en THF (15 ml) se añadió NaH [dispersión a 60% en aceite mineral] (260 mg, 6,50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió isocianato de 3-bromofenilo (990 mg, 5,00 mmol) con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc/metanol 3:1) para dar 3-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo en forma de un sólido de color blanco (0,70 g, 43%).

Usando el procedimiento general E, el intermedio de carbamato anterior (130 mg, 0,402 mmol), ácido fenilborónico (72 mg, 0,6 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 58%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (s a, 1H), 7,59 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41-7,28 (m, 4H), 6,77 (s a, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,98-2,75 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 1,93-1,68 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,47-1,40 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 153,3, 142,3, 140,7, 138,3, 129,5, 128,8, 127,5, 127,2, 122,3, 117,4, 72,1, 55,4, 47,4, 46,5, 30,9, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,53 min; (M+1) 323.

Ejemplo 87**2'-metoxibifenil-3-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, 3-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo, ácido 2-metoxi-fenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 58%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (s a, 1H), 7,41 (s a, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,23 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04-6,94 (m, 3H), 4,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,97-2,70 (m, 5H), 2,10 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156,4, 153,4, 139,4, 137,6, 130,9, 130,2, 128,8, 128,6, 124,8, 120,8, 119,9, 117,3, 111,2, 72,0, 55,6, 55,4, 47,4, 46,5, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Pureza: > 95% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,52 min; (M+1) 353.

Ejemplo 88**2'-etilbifenil-3-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, 3-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo, ácido 2-etilfenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (110 mg, 78%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,28 (m, 5H), 7,25-7,16 (m, 2H), 7,03-7,00 (m, 1H), 6,88 (s a, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 5H), 2,61 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,46-1,37 (m, 1H), 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 152,1, 141,7, 140,4, 139,9, 136,4, 128,6, 127,5, 127,4, 126,4, 124,3, 123,2, 118,4, 115,9, 71,0, 54,3, 46,2, 45,3, 25,0, 24,2, 23,4, 18,3, 14,5 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,61 min; (M+1) 351.

Ejemplo 89**3'-metoxibifenil-3-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo**

Usando el procedimiento general E, 3-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo, ácido 3-metoxifenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma

de un sólido de color blanco (100 mg, 71%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (s a, 1H), 7,40-7,27 (m, 4H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,07 (s a, 1H), 6,89 (dd, $J = 8,0$, 2,0 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,99-2,70 (m, 5H), 2,12 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 159,9, 153,4, 142,3, 142,1, 138,4, 129,8, 129,4, 122,3, 119,7, 117,7, 112,9, 112,8, 72,0, 55,4, 55,3, 47,4, 46,5, 25,4, 24,5, 19,5 ppm. Pureza: > 97% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,52 min; (M+1) 353

Ejemplo 90

3'-etilbifenil-3-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una solución de 1-bromo-3-etilbenceno (370 mg, 2,00 mmol) en 5 ml 1,4-dioxano, se le añadió bis(pinacolato)diboro (609 mg, 2,40 mmol), CH_3COOK (589 mg, 6,02 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (75 mg, 0,09 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el boronato en bruto (410 mg, >100%), que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Usando el procedimiento general E, 3-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo, ácido 3-etilfenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 56%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (s a, 1H), 7,43-7,27 (m, 6H), 7,24 (s a, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,99-2,73 (m, 5H), 2,70 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 153,5, 144,8, 142,4, 140,8, 138,4, 129,4, 128,8, 127,1, 126,8, 124,6, 122,3, 117,4, 72,1, 55,4, 47,4, 46,5, 29,0, 25,4, 24,5, 19,5, 15,7 ppm. Pureza: > 98% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,66 min; (M+1) 351.

Ejemplo 91

bifenil-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una solución de quinuclidin-3-ol (382 mg, 3,00 mmol) en THF (15 ml) se le

añadieron NaH [dispersión a 60% en aceite mineral] (156 mg, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 min y se añadió isocianato de 2-bromofenilo (594 mg, 3,00 mmol) con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se inactivó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/metanol 3:1) para dar el producto 2-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo en forma de un aceite viscoso (0,80 g, 82%).

Usando el procedimiento general E, 2-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo (130 mg, 0,400 mmol), ácido fenilborónico (96 mg, 0,8 mmol) y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (112 mg, 87%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s a, 1H), 7,55-7,33 (m, 6H), 7,25-7,21 (dd, $J = 7,6$ y $1,6$ Hz, 1H), 7,43 (td, $J = 8,0$, $1,2$ Hz, 1H), 6,65 (s a, 1H), 4,78 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,41-1,30 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 151,2, 135,9, 132,5, 129,5, 128,0, 127,0, 126,9, 126,2, 125,7, 121,4, 117,9, 69,9, 53,1, 45,1, 44,3, 23,1, 22,3, 17,2 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,47 min; $(\text{M}+1)$ 323.

Ejemplo 92

2'-metoxibifenil-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general E, 2-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo, ácido 2-metoxifenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (102 mg, 72%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (s a, 1H), 7,42 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,72 (s a, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 2,90-2,64 (m, 5H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,81-1,63 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,42-1,30 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 156,2, 153,8, 135,6, 132,1, 130,9, 129,7, 128,3, 127,1, 123,8, 121,5, 111,3, 71,8, 55,7, 55,5, 47,3, 46,5, 25,3, 24,5, 19,4 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,48 min;

(M+1) 353.

Ejemplo 93

2'-etilbifenil-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general E, 2-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo, 2-etilfenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (71 mg, 51%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s a, 1H), 7,43-7,34 (m, 3H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 3H), 6,24 (s a, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 5H), 2,40 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,05 (m, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 153,3, 142,9, 136,4, 135,3, 130,6, 130,3, 130,1, 129,0, 128,7, 128,4, 126,4, 123,0, 119,1, 72,1, 55,2, 47,3, 46,4, 26,0, 25,3, 24,5, 19,3, 15,2 ppm. Pureza: > 98% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,55 min; (M+1) 351.

Ejemplo 94

3'-metoxibifenil-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general E, 2-bromofenilcarbamato quinuclidin-3-ilo, ácido 3-metoxifenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 85%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s a, 1H), 7,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (td, $J = 7,5, 1,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 2H), 6,91 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,73 (s a, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 5H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160,1, 153,4, 139,5, 134,7, 131,5, 130,1, 130,1, 128,5, 123,5, 121,4, 119,9, 114,7, 113,6, 72,1, 55,3, 55,3, 47,3, 46,5, 25,3, 24,5, 19,4 ppm. Pureza: > 98% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,48 min; (M+1) 353.

Ejemplo 95

3'-etilbifenil-2-ilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

Usando el procedimiento general E, 2-bromofenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo, ácido 3-etilfenilborónico y $[\text{PdCl}_2(\text{pddf})]\text{CH}_2\text{Cl}_2$ dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (120 mg, 86%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s a, 1H), 7,41 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 7,14 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,90-2,65 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,64 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 153,4, 145,2, 138,1, 134,7, 131,8, 130,2, 129,1, 128,8, 128,4, 127,5, 126,6, 123,5, 120,1, 72,0, 55,3, 47,3, 46,4, 28,9, 25,3, 24,5, 19,4, 15,7 ppm. Pureza: > 95% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,55 min; (M+1) 351.

Preparación Y

Ejemplo 96

2-isopropoxifenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una mezcla de 3-aminofenol (1,50 g, 13,8 mmol), isopropanol (3,3 g, 55 mmol) y trifenilfosfina (14,4 g, 54,9 mmol) en THF (15 ml), se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (9,60 g, 55,0 mmol) durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 2 N y se extrajo con éter. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc de 10:1 a 5:1) para proporcionar 3-isopropoxibenzenamina en forma de un aceite de color amarillo (1,3 g, 64%).

Usando el procedimiento general A, 3-isopropoxibenzenamina (300 mg, 2,00 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (130 mg, 22%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (s a, 1H), 7,09 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,05 (s a, 1H), 6,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,92-2,65 (m, 5H), 2,04 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 5,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 157,5, 152,2,

138,2, 128,7, 110,1, 109,6, 105,1, 70,7, 68,9, 54,3, 46,3, 45,4, 28,7, 24,3, 23,3, 21,0, 18,3 ppm. Pureza: > 90% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,43 min; (M+1) 305.

Ejemplo 97

2-isobutoxifenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una mezcla de 3-aminofenol (500 mg, 4,60 mmol), 2-metilpropan-1-ol (1,40 g, 18,9 mmol) y trifenilfosfina (4,80 g, 16,2 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (3,20 g, 18,3 mmol) durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 2 N y se extrajo con éter. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 15:1) para proporcionar 3-isobutoxibenzenamina en forma de un aceite de color amarillo (330 mg, 45%).

Usando el procedimiento general A, 3-isobutoxibenzenamina (330 mg, 2,00 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (140 mg, 22%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,17 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (s a, 1H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,80 (s a, 1H), 6,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,34-3,21 (m, 1H), 2,97-2,72 (m, 5H), 2,12-2,04 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 159,9, 153,4, 139,3, 129,6, 110,6, 109,7, 105,0, 74,4, 72,0, 55,4, 47,3, 46,5, 28,3, 25,4, 24,5, 19,5, 19,3 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,56 min; (M+1) 319.

Ejemplo 98

2-(ciclopropilmetoxi)fenilcarbamato de quinuclidin-3-ilo

A una mezcla de 3-aminofenol (300 mg, 2,70 mmol), ciclopropilmetanol (793 mg,

11,0 mmol) y trifenilfosfina (2,90 g, 11,0 mmol) en THF (6 ml) se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (1,90 g, 11,0 mmol) durante un periodo de 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua, se acidificó con HCl acuoso 2 N y se extrajo con éter. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc 15:1) para proporcionar 3-(ciclopropilmetoxi)benzenamina en forma de un aceite de color pardo (260 mg, 58%).

Usando el procedimiento general A, 3-(ciclopropilmetoxi)benzenamina (260 mg, 1,60 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un aceite viscoso (80 mg, 16%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (s a, 1H), 7,14 (s a, 1H), 7,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,35-3,26 (m, 1H), 3,05-2,78 (m, 5H), 2,18-2,12 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,52-1,42 (m, 1H), 1,26-1,15 (m, 1H), 0,61-0,55 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 158,6, 152,1, 138,3, 128,6, 109,9, 108,9, 104,0, 71,7, 69,7, 53,8, 46,0, 45,2, 28,7, 24,1, 22,4, 17,8, 9,2, 2,2 ppm. Pureza: 100% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,46 min; (M+1) 317.

Ejemplo 99

1-bencil-3-(quinuclidin-3-il)imidazolidin-2-ona

A una solución agitada de hidrocloruro de quinuclidin-3-amina (324 mg, 0,199 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió cuidadosamente trietilamina (3 gotas), seguido de (isocianatometil)benceno (275 mg, 2,10 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h. Después de separación por HPLC, se obtuvo 1-bencil-3-(quinuclidin-3-il)urea (283 mg, 55%).

A una solución de 1-bencil-3-(quinuclidin-3-il)urea (260 mg, 1,00 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH [dispersión a 60% en aceite mineral] (96 mg, 2,4 mmol) con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó durante 2 h antes de añadir cuidadosamente $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (0,75 g, 4,0 mmol). La reacción se agitó durante 18 h

100

más a aproximadamente 25 °C. Después de separación de HPLC, la fase acuosa se liofilizó y se purificó por TLC prep. (CHCl₃ a MeOH a 5% en de CHCl₃ a 5% de NH₃ 2 N (MeOH) en CHCl₃) para dar el compuesto del título (81 mg, 28%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19-7,22 (m, 4H), 7,11-7,14 (m, 1H), 6,09 (dd, *J* = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 15,6, 4,0 Hz, 1H), 5,30 (dd, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 1H), 4,17-4,29 (m, 4H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,19-3,27 (m, 3H), 2,34 (s a, 1H), 2,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 1,92 (s a, 2H), 1,75 (s a, 1H) ppm. ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 158,9, 141,1, 140,4, 128,7, 127,4, 127,3, 113,6, 63,6, 57,1, 56,0, 45,6, 43,9, 25,2, 23,0, 18,8 ppm. Pureza: 93,8% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,84 min; (M+1) 286.

Ejemplo 100

N-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-4-p-tolil-butiramida

Usando el procedimiento general I, 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilamina (200 mg, 1,00 mmol) y ácido *p*-tolil-butírico (220 mg, 1,2 mmol) dieron N-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-4-*p*-tolil-butiramida (114 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (s, 4H), 4,19 (m, 1H), 3,66-3,73 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,29-3,33 (m, 4H), 2,91 (dd, *J* = 8,0, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,15-2,16 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 3H) ppm. ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 175,1, 138,6, 135,1, 128,8, 128,2, 52,7, 47,4, 47,3, 44,5, 34,8, 27,3, 24,3, 21,6, 19,8, 17,1 ppm. Pureza: 99,7% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,76 min; (M+1) 287.

Ejemplo 101

N-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-4-(4-metoxi-fenil)-butiramida

Usando el procedimiento general I, 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilamina (200 mg, 1,00 mmol) y ácido 4-(4-metoxi-fenil)-butírico dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 28%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,18 (s a, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,24-3,33 (m, 4H), 2,98-3,03 (m, 1H), 2,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,03-2,16

(m, 2H), 2,02 (s a, 2H), 1,85-1,91 (m, 3H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 175,2, 158,3, 133,6, 129,2, 113,6, 54,5, 52,6, 47,2, 46,4, 44,5, 34,9, 34,2, 27,5, 24,4, 21,5, 17,1 ppm. Pureza: 96,4% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,76 min; (M+1) 303.

Ejemplo 102

(1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-amida del ácido bifenil-3-carboxílico

Usando el procedimiento general I, 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilamina (200 mg, 1,00 mmol) y ácido bifenil-3-carboxílico dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (211 mg, 68%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,21 (s a, 1H), 3,56 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 4H), 2,10 (c, $J = 3,2$ Hz, 1H), 1,95 (s a, 1H), 1,79-1,83 (m, 2H), 1,59-1,20 (m, 1H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 169,6, 141,6, 140,2, 134,5, 130,3, 129,0, 127,7, 126,9, 126,3, 125,9, 51,9, 46,4, 46,0, 45,6, 24,6, 21,6, 17,3 ppm. Pureza: 99,8% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,60 min; (M+1) 307.

Ejemplo 103

N-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-2-bifenil-4-il-acetamida

Usando el procedimiento general I, 1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-ilamina (200 mg, 1,00 mmol) y ácido bifenil-4-il-acético dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 44%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,29-7,41 (m, 5H), 4,19 (s a, 1H), 3,70 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,24-3,31 (m, 5H), 3,12-3,19 (m, 1H), 2,16-2,17 (m, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,82 (s a, 1H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 173,1, 140,8, 140,0, 134,7, 129,4, 128,7, 126,9, 52,3, 46,4, 45,9, 44,3, 41,9, 24,4, 21,5, 17,1 ppm. Pureza: 93,9% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 2,87 min; (M+1) 321.

Preparación Z

Ejemplo 104

2-(quinuclidin-3-il)-N-(1-*p*-tolilciclopropil)acetamida

A una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (2,70 g, 14,8 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió NaH [dispersión a 60% en aceite mineral] (600 mg, 15,0 mmol). Después de 1 h de agitación, se añadió quinuclidin-3-ona (2,00 g, 12,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se interrumpió con 50 ml de agua a 0 °C y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(quinuclidin-3-ilideno)acetato de metilo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación (1,2 g, 70%).

Una mezcla de 2-(quinuclidin-3-ilideno)acetato de metilo (70 mg, 0,38 mmol) y Pd/C (100 mg, 20% p/p) en EtOH (10 ml) se agitó en una atmósfera de H₂ (20 psi) a temperatura ambiente durante 18 h. La solución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(quinuclidin-3-il)acetato de metilo en bruto (60 mg, 85%), que se usó con purificación en la siguiente etapa.

Una mezcla de 2-(quinuclidin-3-il)acetato de metilo (1,1 g, 6,0 mmol) y 50 ml de HCl conc. [12 M] se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2-(quinuclidin-3-il)acético en bruto, que se usó sin purificación en la siguiente etapa (900 mg, 86%).

Usando el procedimiento general I, ácido 2-(quinuclidin-3-il)acético (169 mg, 1,00 mmol) y 1-*p*-tolilciclopropanamina (149 mg, 1,10 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 18%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (s, 1H), 6,96-7,07 (m, 4H), 3,22-3,37 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 4H), 2,39-2,45 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,45-1,92 (m, 5H), 1,07-1,23 (m, 5H) ppm. ¹³C RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 171,6, 139,8, 136,1, 129,2, 125,6, 52,1, 50,9, 46,5, 46,0, 39,2, 34,9, 30,8, 24,5, 21,1, 18,7, 17,6 ppm. Pureza: 96,2% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,21 min; (M+1) 299.

Ejemplo 105

N-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-2-(quinuclidin-3-il)acetamida

Usando el procedimiento general I, ácido 2-(quinuclidin-3-il)acético (169 mg, 1,00

mmol) y 2-(3-metoxifenil)propan-2-amina (182 mg, 1,10 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (126 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,39 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,31-3,42 (m, 2H), 3,00-3,19 (m, 4H), 2,47-2,60 (m, 2H), 2,27 (dd, $J = 14,0, 6,0$ Hz, 1H), 1,83-2,06 (m, 4H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 12,4$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 170,0, 159,7, 149,3, 129,5, 117,5, 111,8, 111,0, 55,9, 55,4, 52,0, 50,6, 46,6, 46,0, 39,7, 30,9, 29,7, 29,1, 24,3, 18,8 ppm. Pureza: 93,7% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 0,76 min; (M+1) 317.

Ejemplo 106

2-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-N-[1-(3-isopropil-fenil)-1-metil-etil]-acetamida

A una solución de 1-(1-isocianato-1-metil-etil)-3-isopropenil-benceno (10 g, 50 mmol) en *t*-BuOH (1000 ml) se le añadió KOH (40,0 g, 71,6 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se disolvió en CH_2Cl_2 . El residuo sólido se retiró por filtración y la fase orgánica se ajustó a pH<7 usando HCl conc.. La sal de amoníaco se extrajo con agua. La fase acuosa se hizo básica usando una solución acuosa de NaOH [5% p/p, 200 ml] y después la amina de base libre se extrajo con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 1-(3-isopropenil-fenil)-1-metil-etilamina (3,3 g, 63%).

Una solución de del compuesto anterior (8,5 g, 48 mmol) y PtO_2 (1,8 g, 8,0 mmol) en EtOH (600 ml) se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de H_2 durante 18 h. La reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida para dar 1-(3-isopropil-fenil)-1-metil-etilamina (5,0 g, 58%).

Usando el procedimiento general I, ácido (1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-acético (200 mg, 1,20 mmol) y 1-(3-isopropil-fenil)-1-metil-etilamina dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (42 mg, 10%). ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,15-1,20 (m, 3H), 7,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,41-3,45 (m, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 2,41-2,47 (m, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,79-1,90 (m, 4H), 1,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H), 1,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171,1, 148,7, 147,3, 128,1, 123,9, 122,8, 122,2, 55,6, 52,1, 46,5, 45,9, 38,8, 34,5, 30,7, 28,9, 28,5, 23,8,

23,4, 18,0 ppm. Pureza: 96,8% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,93 min; (M+1) 329,.

184

Ejemplo 107

2-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-N-[2-(2-metoxi-fenil)-etil]-acetamida

Usando el procedimiento general I, ácido (1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-acético (200 mg, 1,20 mmol) y 2-(2-metoxi-fenil)-etilamina dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (60 mg, 15%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,35-3,45 (m, 3H), 3,21-3,31 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 3H), 2,29-2,45 (m, 3H), 1,82-2,01 (m, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 172,0, 158,0, 130,4, 127,8, 127,2, 120,2, 110,4, 54,6, 52,0, 46,4, 45,9, 39,1, 38,3, 30,7, 30,2, 23,8, 17,9 ppm. Pureza: 92,4% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,59 min; (M+1) 303.

Ejemplo 108**1-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-3-[1-(3-isopropil-fenil)-ciclopropil]-urea**

Una mezcla de ácido 3-isopropil-benzoico (5,00 g, 30,4 mmol) en SOCl_2 (50 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar cloruro de 3-isopropil-benzoílo (5,00 g, 91%).

En una solución del cloruro de ácido anterior (5,00 g, 27,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a -70 °C se añadió, gota a gota, una solución de $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (200 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró para dar 3-isopropil-benzamida (4,2 g, 93%).

Una solución de la amida anterior (4,20 g, 25,7 mmol) en POCl_3 (36,0 g, 236 mmol) se agitó a 80 °C durante 18 h. La solución se concentró y el residuo se vertió en agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar 3-isopropil-benzonitrilo (3,00 g, 80%).

Usando el procedimiento general G, se convirtió 3-isopropil-benzonitrilo (3,00 g, 20,6 mmol) en la 1-(3-isopropil-fenil)-ciclopropilamina correspondiente (0,80 g, 22%).

Usando el procedimiento general C, la amina anterior (300 mg, 1,71 mmol), quinuclidin-3-amina (215 mg, 1,71 mmol) y CDI (290 mg, 2,05 mmol) dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (88 mg, 46%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 19,2, 7,6$ Hz, 2H), 3,74-3,77 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 2,71-2,87 (m, 5H), 2,42-2,47 (m, 1H), 1,63-1,82 (m, 4H), 1,45 (s a, 1H), 1,21-1,26 (m, 10H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 193,0, 168,7, 160,1, 128,2, 122,7, 121,9, 55,3, 46,8, 46,1, 34,1, 25,9, 25,0, 23,5, 19,6, 18,2 ppm. Pureza: 92,4% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 2,53 min; (M+1) 328.

Ejemplo 109**2-(1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-N-[1-(3-isopropil-fenil)-ciclopropil]-acetamida**

Usando el procedimiento general I, 1-(3-isopropil-fenil)-ciclopropilamina (278 mg, 1,58 mmol) y ácido (1-aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il)-acético (267 mg, 1,58 mmol) dieron el

compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (70 mg, 14%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 (dd, $J = 19,2, 7,6$ Hz, 2H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,79-2,97 (m, 5H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,23-2,41 (m, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 3H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,15-1,25 (m, 10H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 173,6, 148,5, 142,4, 127,8, 123,6, 123,1, 122,0, 73,0, 53,1, 46,6, 45,9, 39,3, 34,1, 32,3, 28,1, 26,4, 24,4, 19,7, 16,8 ppm. Pureza: 96,9% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 2,55 min; (M+1) 327.

Ejemplo 110

1-Aza-biciclo[2,2,2]oct-3-il éster del ácido [1-(3-isopropil-fenil)-ciclopropil]-carbámico

Usando el procedimiento general A, 1-(3-isopropil-fenil)-ciclopropilamina (278 mg, 1,58 mmol) y quinuclidin-3-ol dieron el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 22%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,17 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 4,72-4,79 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,79-3,08 (m, 5H), 1,93-2,17 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 2H), 1,31-1,54 (m, 1H), 1,13-1,28 (m, 10H) ppm. ^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 157,1, 148,4, 143,1, 128,1, 123,9, 123,0, 122,4, 69,2, 54,4, 46,7, 45,7, 34,7, 34,3, 24,9, 23,3, 22,0, 18,0, 17,3 ppm. Pureza: 99,2% HPLCMS (210 nm); tiempo de retención 1,83 min; (M+1) 329.

Ejemplo 111

Estudios de eficacia *in vivo* de terapia de moléculas pequeñas usando sal de (S)-2-hidroxisuccinato de (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)thiazol-4-il)propan-2-il)carbamato en modelo de ratón Fabry

Aquí, se describen experimentos *in vivo* que usan un inhibidor de GCS en un modelo de ratón Fabry y demuestran que la terapia de reducción de sustrato (SRT) es igualmente eficaz en la reducción de los niveles tanto de Gb3 como de liso-Gb3 en el plasma, riñón y orina de ratones Fabry. El estudio se diseñó para evaluar si la inhibición del sustrato (es decir "terapia de reducción de sustrato") usando compuestos de los tipos de la invención podría reducir la acumulación del material de almacenamiento

globotriaosylceramida (Gb3) y lisoglobotriaosilceramida (liso-Gb3). Recientemente se ha propuesto que liso-Gb3 urinaria puede representar un biomarcador fiable de relevancia clínica para enfermedad de Fabry (Aerts *et al.*, PNAS USA 105:2812-2817 (2008); y Auray-Blais *et al.*, Clin Chim Acta 411:1906-1914 (2010)). El origen metabólico del liso-Gb3 no se conoce y es posible que pueda derivar a través de desacilación de Gb3 o a través de síntesis anabólica de glucosilesfingosina.

En la **Fig. 2**, las flechas negras indican rutas demostradas, las flechas grises son rutas indocumentadas. Se sabe que ERT que usa α -Galactosidasa A degrada tanto Gb3 como liso-Gb3. Por consiguiente, SRT que usa un inhibidor de GCS sería más eficaz en la limitación de la acumulación de liso-Gb3 si el liso-Gb3 se genera principalmente a través de desacilación de Gb3, una ruta dependiente de GCS. Estos experimentos demuestran que SRT que usa inhibidores de GCS en un modelo de ratón de enfermedad de Fabry redujo tanto Gb3 como liso-Gb3, apoyando de este modo el uso de compuestos de la invención como opciones terapéuticas viables para pacientes con Fabry.

En los siguientes experimentos, se dosificó a los ratones con inhibidores de GCS a ~60 mg/kg/día de sal de (S)-2-hidroxisuccinato de (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil)tiazol-4-il)propan-2-il)carbamato (en lo sucesivo en la presente memoria "GZ 452") o ~300 mg/kg/día de sal de ácido (1R,2R)-Octanoico ácido[2-(2',3'-dihidro-benzo [1,4] dioxin-6'-il)-2-hidroxi-1-pirrolidin-1-ilmetil-etil]-amida-L-tartárico (en lo sucesivo en la presente memoria "GZ 638") como un componente de la dieta alimentaria en microgránulos proporcionada a voluntad. El análisis lipídico fue por ESI/MS como se describe en Marshall *et al.*, PLoS ONE 5:e15033 (2010). Como se analiza en más detalle posteriormente, el tratamiento comenzó cuando los ratones tenían 3, 8 o 12 meses de edad para ensayar la eficacia a diferentes gravedades de enfermedad. Se recogió sangre y orina mensualmente y las recogidas periódicas de tejido proporcionaron materiales para evaluar la eficacia de la terapia (niveles de Gb3 y liso-Gb3). Estudios previos demostraron que los inhibidores de glucosilceramida sintasa de generación más temprana (de la clase de tipo P4) podrían retardar la velocidad de acumulación de Gb3, sin embargo, como se analiza posteriormente, el tratamiento con Genz-452 no solo pudo prevenir o retardar la

100
acumulación adicional sino que efectuó reducciones de los niveles absolutos tanto de Gb3 como de liso-Gb3 en los tejidos ensayados (hígado, corazón, orina, plasma). Como se analiza adicionalmente posteriormente, la eficacia de SMT se vio afectada por la edad de los ratones al comienzo del tratamiento. Generalmente, cuanto más viejo sea el ratón, mayores serán los niveles de Gb3 almacenado y por lo tanto se requirió un periodo de tratamiento más largo para efectuar un beneficio terapéutico similar (véase Fig. 4). Los experimentos y resultados se describen más posteriormente.

El Inhibidor De GCS Reduce Los Niveles De Gb3 En Tejido Visceral De Ratón Fabry

En este experimento se trataron ratones Fabry con inhibidores de GCS en su dieta durante 4 meses comenzando a los 8 meses de edad. Los inventores han indicado previamente que el tartrato de eliglustat (GZ 638) a 300 mg/kg/día (SRT GZ 638) es eficaz en la inhibición de acumulación adicional de Gb3 en tejido (como se muestra aquí por los cambios no significativos en Gb3 en relación con los niveles de partida UNT (inicio)). Como se muestra en la Fig. 3, también se evaluó un inhibidor de GCS más potente, GZ 452, (a 60 mg/kg/día) (SRT-Gz452) y se descubrió que no solamente prevenía acumulación adicional sino que también reducía significativamente Gb3 almacenado en relación con los niveles de partida (UNT (inicio)). También se muestran los niveles naturales de la misma edad. Estos resultados demuestran que GZ 638 es un inhibidor de GCS potente y reduce eficazmente los niveles de Gb3 en tejidos viscerales del ratón Fabry.

SRT Reduce Gb3 En Orina Y Plasma Gb3 En Ratones Fabry Tanto Más Jóvenes Como Más Viejos

En este experimento, se trataron ratones Fabry con GZ 452 en su dieta (Rx:) durante 2 o 4 meses comenzando a los 3 u 8 meses de edad (Edad:) como se indica en las Fig. 4A y 4B. Los niveles de Gb3 en orina de ratones más jóvenes y más viejos fueron igualmente sensibles a tratamiento con SRT, consiguiendo ~90% de reducción con 2 meses de tratamiento. Los niveles de Gb3 en plasma tardaron más en responder al tratamiento, requiriendo los ratones mayores el doble de tiempo de tratamiento que los

ratones más jóvenes (4 frente a 2 meses) para conseguir ~50% de reducción. Estos resultados demuestran que GZ 638 reduce eficazmente los niveles de Gb3 en orina y plasma en ratones Fabry más jóvenes y más viejos.

SRT Reduce tanto Gb3 como Liso-Gb3 en Riñón de Ratón Fabry

En este experiment, se trataron ratones Fabry con Genz-452 en su dieta durante 4 meses comenzando a los 8 meses de edad. Como se muestra en la **Fig. 5**, se analizó el tejido de riñón con respecto a (A) Gb3 y (B) liso-Gb3 de ratones Fabry no tratados de la misma edad (UNT), ratones Fabry tratados con GZ 452 (SRT) y ratones de tipo silvestre de control (WT). SRT dio como resultado reducciones relativas significativas similares en niveles (60-70%) tanto para Gb3 como para liso-Gb3. Estos resultados demuestran que GZ 638 reduce eficazmente los niveles tanto de Gb3 como de Liso-Gb3 en tejidos de riñón de ratones Fabry.

Ejemplo 112

Estudios de eficacia *in vivo* de terapia de combinación en modelo de ratón Fabry usando GZ 452 y alfa-galactosidasa A

Se usaron ratones Fabry para ensayar la eficacia *in vivo* de combinar terapia de remplazo enzimático con terapia de moléculas pequeñas en un formato de tratamiento simultáneo. El estudio se diseñó para evaluar si la inhibición de sustrato (es decir "terapia de reducción de sustrato") usando el compuesto GZ 452 podría reducir la reacumulación del material de almacenamiento Gb3 y liso-Gb3. El protocolo de estudio requería tres grupos de tratamiento distintos de ratones Fabry macho de 3 meses de edad (**Fig. 6A**). El primer grupo recibió inyecciones intravenosas de enzima alfa-galactosidasa A (ERT) a 1 mg/kg para reducir los niveles de Gb3 y se repitió cada 2 meses. El segundo grupo recibió las mismas inyecciones de enzimas que el grupo 1, pero también se dosificaron con GZ 452 ~60 mg/kg/día como un componente de la dieta en microgránulos. El tercer grupo recibió solamente la dosificación diaria de GZ 452 en su dieta. Un cuarto grupo no recibió tratamiento para actuar como controles de vehículo y un quinto grupo de animales de tipo silvestre proporcionaron valores de Gb3 y liso-Gb3 "normales". Las recogidas de orina y

sangre mensuales y recogidas de tejido trimestrales proporcionan materiales para evaluar la eficacia relativa de las terapias (**Fig. 6A**).

Después de 2 meses (los ratones eran de 5 meses de edad), se analizaron el plasma (**Fig. 6B**, paneles A y C) y la orina (**Fig. 6B**, paneles B y D) con respecto a Gb3 (**Fig. 6B**, paneles A y B) y liso-Gb3 (**Fig. 6B**, paneles C y D). En el plasma, ERT y SRT redujeron los niveles tanto de Gb3 (panel A) como de liso-Gb3 (panel C), y la combinación de ERT y SRT dio como resultado mejoras significativas sobre cada compuesto terapéutico por sí solo. Los niveles de Gb3 en orina no se vieron afectados por ERT, pero se redujeron significativamente por SRT (panel B). Liso-Gb3 en orina se redujo de forma similar por todos los tratamientos (panel D), lo que sugiere que Gb3 y liso-Gb3 de orina pueden originarse de distintas fuentes. Los resultados de estos estudios muestran que el SMT fue eficaz en la reducción de Gb3 en el riñón y la orina. ERT era más eficaz que SMT en la reducción de Gb3 en el plasma, sin embargo la terapia más eficaz derivó de la combinación de las dos terapias. La terapia de SMT solo o junto con ERT también fue capaz de afectar a (reducir la acumulación de) liso-Gb3,

Ejemplo 113

Perfil de Isoforma de Cadena de Acilo Gb3 Se determinó la abundancia relativa de los grupos acilo ligados a amido de diferente longitud de cadena de carbono para Gb3 de plasma, orina y riñón de ratones Fabry. Como se muestra en la **Fig. 7**, las principales isoformas de plasma fueron C16:0 y C24:1. Los perfiles de isoformas de orina y riñón fueron casi idénticos, siendo C24:0 y C22:0 las longitudes de cadena predominantes. Estos datos son coherentes con Gb3 de orina que viene predominantemente del riñón – probablemente a través de desprendimiento exosómico epidérmico. La correlación de estos resultados con los de la **Fig. 6**, en la que ERT redujo liso-Gb3 en plasma y orina, pero no Gb3 en orina, sugiere que liso-Gb3 en orina deriva de filtrado de plasma. Esta diferenciación de fuente para Gb3 y liso-Gb3 de orina, si también es cierta para pacientes, puede explicar por qué se cree que liso-Gb3 es un predictor más preciso de la gravedad de enfermedad y eficacia del tratamiento que Gb3 de orina.

Ejemplo 114

SRT, Pero No ERT, Retarda Significativamente la Pérdida de Respuesta Nociceptiva Térmica

Se trataron ratones Fabry de tres meses de edad con GZ 452 en su dieta (SRT), o gal una vez cada 2 meses (ERT), o una combinación de los 2 tratamientos (E+S), como se ha descrito anteriormente. Después de 6 meses de terapia de combinación, se evaluó el tiempo de respuesta nociceptiva térmica (tiempo de espera) colocando los ratones en una placa caliente a 55 °C y registrando el tiempo de respuesta (es decir, una sacudida de la pata trasera distintiva). Como se muestra en la Fig. 8, después de 7 meses de tratamiento (ratones de 10 meses de edad) el grupo tratado solamente con ERT no era significativamente diferente del grupo no tratado (UNT). Los grupos tratados con SRT y combinación tuvieron tiempos de respuesta significativamente más cortos al estímulo de calor. Estos resultados demuestran que SRT (pero no ERT) retardaba la pérdida de una respuesta nociceptiva térmica, un sustituto de la neuropatía periférica vista con frecuencia en pacientes con Fabry.

Ejemplo 115

Modelo de ratón nGD para estudios *in vivo* de SMT usando Gz161

Se obtuvieron ratones K14 Inl/Inl (abreviado como K14) de la Universidad de Lund (Enquist *et al.* (2007)) y se criaron según un protocolo aprobado por el Comité de Cuidado y Uso Animal Institucional. Las crías obtenidas de apareamientos heterocigotos se marcaron en la cola y se genotiparon antes de un día desde el nacimiento (en P1). El ADN se extrajo usando un tampón de lisis de EDTA 5 mM, SDS 0,2%, NaCl 200 mM, Tris 100 mM pH 8,0 complementado con Proteinasa K 0,25 mg/ ml (Invitrogen, Carlsbad, California), se precipitó con isopropanol 100% y se volvió a disolver en tampón Tris EDTA 1X. El ADN se usó después para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para determinar la presencia del gen GC bajo el promotor de queratina K14 (CRE) (Enquist *et al.* (2007)). Para determinar la alteración del sitio de resistencia a Neomicina del gen de la glucocerebrosidasa murina (NEO) los inventores usaron un enfoque de tres cebadores:

GC WT Dir 5'-TGTTCCCCAACACAATGCTCTTT-3'; Inv 5'-TCTGTGACTCTGATGCCACCTTG-3' y Neo Inv 5'-AAGACAGAATAAAACGCACGGGTG-3' como se ha descrito previamente en Cabrera-Salazar *et al.*, Experimental Neurology 225: 436-444 (2010).

Los ratones neonatos recibieron inyecciones intraperitoneales de 5 mg/kg de Quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato (en lo sucesivo en la presente memoria "GZ 161") en un volumen de 10 µl/gramo de peso corporal comenzando el día postnatal 4, los ratones K14 y compañeros de camada de tipo silvestre se sacrificaron de forma humanitaria el día postnatal 10 (pre-sintomático) y el día 14 (punto final humanitario) para evaluar los niveles de glicosfingolípidos (GSL). Los ratones recibieron una dosis de 150 mg/kg de pentobarbital (Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX) y se perfundieron de forma transcardiaca con solución de NaCl 0,9% fría. Los cerebros se diseccionaron y dividieron; se usó un hemisferio para análisis de GSL y el otro se fijó en paraformaldehído 4% durante 96 horas y se procesó para histología.

Para determinar si podían conseguirse beneficios adicionales por exposición prenatal a GZ 161, un subconjunto de hembras K14 embarazadas recibieron GZ 161 en el alimento usando una formulación calculada para proporcionar 20 mg/kg/día durante los últimos 5–7 días de gestación. Las hembras que recibieron GZ 161 se cambiaron a dieta convencional después del parto y las crías recibieron inyecciones IP diarias de GZ 161 a una dosis de 5 mg/kg (10 µl por gramo de peso corporal) comenzando en P1. Un conjunto de crías WT nacidas de hembras que recibieron el fármaco o fórmula convencional se sacrificó inmediatamente después del nacimiento para determinar si la exposición en el útero a GZ 161 podía reducir los niveles de GSL en el cerebro.

Ejemplo 116

Cuantificación de Glicosfingolípidos

El análisis cuantitativo de esfingolípidos se realizó por cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS) como se ha descrito previamente en

Merrill *et al.*, Methods 36: 207-224 (2005). Brevemente, se extrajeron 10 μ l de homogeneizado de tejido cerebral (peso del tejido /agua:100 mg/ ml) con 1,00 ml de una mezcla de disolvente orgánico (acetonitrilo 97%, metanol 2%, y ácido acético 1%, v/v) y se agitaron en vórtex vigorosamente durante 10 min. Los esfingolípidos extraídos (GluCer y GluSph) se separaron directamente por cromatografía líquida hidrófila (Atlantes HILIC column, Waters Corp.) y se analizaron por espectrometría de masas en tándem cuádrupolo triple (API 4000, Applied Biosystems/MDS SCIEX) y se compararon con patrones de esfingolípidos (Matreya, LLC; Pleasant Gap, PA)

154

Ejemplo 117

Reformulación de glucocerebrosidasa recombinante humana

Se reformuló glucocerebrosidasa recombinante humana (rhGC) como se ha descrito previamente en Cabrera-Salazar *et al.* (2010). Brevemente, rhGC se unió usando un intercambio de cationes (CM Sepharose) y se añadió albúmina de suero humana (HSA) al eluato como un estabilizador. La formulación para administración ICV fue rhGC 2 mg/ml en un tampón de fosfato sódico 10 mM a pH 7,2 que contenía cloruro sódico 135 mM, HSA 5 mg/ml y polisorbato 80 0,01%,

Ejemplo 118

Inyecciones intracerebroventriculares

Se crioanestesió a un modelo animal de enfermedad de Gaucher neuropática (nGD) identificada como K14 y recibió inyecciones bilaterales intracerebroventriculares (ICV) de 2 µl de rhGC a 2 mg/ml o vehículo como se ha descrito previamente (Cabrera-Salazar *et al.* (2010)) Las crías inyectadas se controlaron con respecto a recuperación y se devolvieron a la madre después del procedimiento.

Ejemplo 119

Histopatología

Después de la confirmación genotípica, los animales se sacrificaron de forma humanitaria a los 10 días de edad. A esta edad los ratones K14 son asintomáticos. Los ratones recibieron una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico 150 mg/kg ((Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX) y se perfundieron por una infusión intracardiaca de cloruro sódico 0,9% helado. Se retiraron los cerebros y se post-fijaron en paraformaldehído 4% durante 72 horas. El tejido se transfirió a PBS y se incluyó en parafina. Se cortaron secciones sagitales de 5 µm de grosor y se tiñeron como se describe a continuación. La gliosis y la presencia de células del linaje de macrófagos se evaluaron por medio de tinción de proteína ácida fibrilar glial y expresión de marcadores pan-macrófagos CD68 y F4/80 usando el sistema de inmunotinción Leica Bond Max (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania).

Tinción de GFAP: Se colocaron secciones de parafina en portaobjetos de montaje y se procesaron usando el sistema Bond Polymer Refine IHC (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania) bloqueado durante 10 minutos en bloque de proteína sin suero (Dako systems, Glostrup, Dinamarca), se incubaron durante 30 minutos en una dilución 1:1500 de anticuerpo anti-GFAP primario en diluyente de anticuerpo Dako (Dako, Glostrup, Dinamarca), y se tiñeron usando el kit de detección Bond Polymer Refine (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania).

Tinción de F4/80: Se colocaron secciones de parafina en portaobjetos de montaje y se procesaron usando el sistema Bond Polymer Refine IHC (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania), se incubaron durante 30 minutos en una dilución 1:2500 de anticuerpo de rata anti-F4/80 de ratón (eBioscience, San Diego, CA) o IgG2a de rata (eBioscience, San Diego, CA) como un control de isotipo. Los portaobjetos se incubaron después con una dilución 1:250 de anticuerpo secundario de conejo anti-rata (Vector laboratories, Burlingame, CA) y se tiñeron usando el kit de detección Bond Polymer Refine (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania).

Tinción de CD 68: Se colocaron secciones de parafina en portaobjetos de montaje y se procesaron usando el sistema Bond Polymer Refine IHC (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania), se incubaron durante 30 minutos en una dilución 1:2500 de anticuerpo FA-11 de rata anti-clon CD68 de ratón (AbD Serotec, Oxford, Reino Unido) o control de isotipo de IgG2a de rata (AbD Serotec, Oxford, Reino Unido). Los portaobjetos se incubaron después con una dilución 1:250 de anticuerpo secundario de conejo anti-rata (Vector laboratories, Burlingame, CA) y se tiñeron usando el kit de detección Bond Polymer Refine (Leica Microsystems, Wetzlar, Alemania).

Para cada técnica de tinción se obtuvieron imágenes digitales a la misma exposición de regiones similares del cerebro de cada grupo experimental usando el sistema Aperio ScanScope XT (Aperio Technologies, Vista, CA). Los portaobjetos teñidos

se digitalizaron en alta resolución y se destacaron seis áreas de interés en cada portaobjetos y se analizaron independientemente mediante histomorfometría. Se determinaron áreas y núcleos teñidos positivamente y se analizaron los datos cuantitativos por un análisis de varianza de una vía seguido de ensayo de comparación múltiple de Tukey usando el Graph Pad Prism V 4.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Las medias de diferencias entre grupos con $p < 0,05$ se consideraron significativas.

Ejemplo 119

Supervivencia

Los ratones K14 recibieron inyecciones intraperitoneales diarias de GZ 161 a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal como se ha descrito anteriormente. Una cohorte separada de animales también recibió inyecciones ICV de GC en los días postnatales 1, 2 y 3 seguido de inyecciones diarias IP de GZ 161. Los animales que alcanzaron la edad del destete recibieron GZ 161 en un pienso especial diseñado para proporcionar una dosis de 60 mg/kg/día. Todos los animales se controlaron diariamente con respecto al desarrollo de complicaciones neurológicas. Los ratones se sacrificaron cuando alcanzaron un punto final humanitario (incapacidad para enderezarse a los 10 segundos después de haberse colocado en en posición recostada lateral) mediante una inyección de pentobarbital sódico 150 mg/kg (Euthasol, Virbac Inc, Forth Worth, TX). Este punto temporal se registró como final de vida y se analizó usando representaciones de Kaplan-Meier.

Ejemplo 120

Análisis estadístico

Los valores mostrados corresponden a medias y las barras de error representan el error típico de la media. Se analizaron comparaciones entre grupo por un análisis de varianza de una vía seguido del ensayo de comparación múltiple de Tukey. La comparación de reducción de sustrato en el útero se analizó por el ensayo de t para muestras no relacionadas con corrección de Welch. Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier se analizaron usando el ensayo de rango logarítmico equivalente al ensayo

de Mantel-Haenszel. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando GraphPad Prism v4,0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Las diferencias entre medias de grupo con $p < 0,05$ se consideraron significativas.

Ejemplo 121

Acumulación de sustrato en cerebro de ratón K14

Antes de evaluar los efectos de los fármacos en lípidos cerebrales, los inventores compararon los cambios dependientes del tiempo en los niveles de GluCer, GalCer y GluSph en el cerebro de ratón K14 con los de un control de ratón de tipo silvestre (WT). La **Fig. 9**, paneles A y B, muestra que en el cerebro de ratón WT, el isómero de GL-1 predominante en los primeros pocos días de vida fue GluCer; en el día 14 postnatal (P14) el isómero predominante fue GalCer. Estos resultados son coherentes con los de un estudio en cerebro de rata, que descubrió que GluCer se sintetiza a una mayor velocidad durante la primera semana de vida y se sigue de una síntesis aumentada de GalCer comenzando en P8 (Brenkert *et al.*, Brain Research 36: 183-193 (1972)). La **Fig. 9**, panel A también muestra que en los ratones K14 GluCer estaba elevado 10 veces en relación con ratones WT y que este aumento se mantuvo durante las primeras 2 semanas de vida hasta que los ratones murieron aproximadamente en P14.

De acuerdo con modelos de ratón previos de enfermedad de Gaucher neuropática (Liu *et al.*, PNAS 95: 2503-2508 (1998)), la **Fig. 9**, panel C muestra que en el nacimiento el lisoglicoesfingolípido GluSph estaba elevado >20 veces en los cerebros del modelo de ratón K14 en relación con ratones WT. Este aumento se mantuvo durante las primeras 2 semanas y fue incluso mayor en animales sacrificados en la fase terminal (**Fig. 9**, panel C). En compañeros de camada WT de los ratones K14, los niveles de GluSph estaban por debajo del umbral de detección (0,3 ng/mg de tejido). La **Fig. 9**, panel D muestra que estos glicoesfingolípidos y lisoglicoesfingolípidos elevados en el ratón K14 no parecían tener un impacto en el peso del cerebro (en relación con el de ratones WT). Dada la toxicidad conocida de GluSph, podría esperarse que las estrategias terapéuticas dirigidas a reducir la acumulación de estos sustratos en el cerebro de ratón K14 tengan un impacto en las características patológicas de la enfermedad y la esperanza de vida de los

animales.

Ejemplo 122

La administración intraperitoneal de GZ 161 reduce los niveles de GluCer y GluSph en los cerebros de ratones K14

La **Fig. 10** muestra que en comparación con ratones K14 tratados con vehículo en el punto final humanitario (14-15 días de edad), la administración intraperitoneal (IP) diaria de GZ 161 redujo los niveles en el cerebro tanto de GluCer como de GluSph en >60%. Los ratones K14 tratados con GZ 161 eran asintomáticos en este punto temporal. Incluso aunque la administración de GZ 161 redujo significativamente los niveles de estos glicoesfingolípidos, la **Fig. 10** muestra que se mantuvieron no obstante elevadas varias veces por encima de los ratones de tipo silvestre de la misma edad; GluSph no se detectó en muestras analizadas de compañeros de camada WT o heterocigotos. La reducción de glicoesfingolípidos de cerebro como una consecuencia de la administración de fármaco sistémico sugiere fuertemente que GZ 161 es tanto capaz de cruzar la barrera hematoencefálica como de inhibir su enzima diana, GCS.

Ejemplo 123

La administración intraperitoneal de Gz 161 reduce la tinción microglial/de macrófagos en todo el cerebro de ratones K14

Pueden detectarse células del linaje mieloide en el cerebro murino usando anticuerpos para antígenos tales como F4/80 y CD68. F4/80 es una glicoproteína transmembrana hallada en microglía y macrófagos ramificados (quiescentes), mientras que CD68 es una proteína lisosómica expresada a niveles relativamente altos en macrófagos y microglía activada (reactiva), y a niveles menores en microglía ramificada. La tinción de F4/80 y CD68 aumentada en el cerebro puede producirse mediante el reclutamiento de monocitos o proliferación de microglía, y es una respuesta normal a lesión e inflamación. La **Fig. 11** muestra cualitativa y cuantitativamente que en comparación con ratones de tipo silvestre a los 10 días de edad (P10), el cerebro de ratón K14 tiene números aumentados de células CD68+ en múltiples localizaciones

(hipocampo, tálamo, tronco encefálico, cerebelo). La mayor concentración de células CD68+ se vio en el tálamo y tronco encefálico, dos sitios que también muestran patología en paciente con Gaucher de tipo 2. (Conradi *et al.*, *Acta Neuropathologica* 65: 99-109(1984); Conradi *et al.*, *Acta Neuropathologica* 82: 152-157 (1991); y Wong *et al.*, *Molecular Genetics and Metabolism* 82: 192-207 (2004)). La **Fig. 11** también muestra que la administración sistémica de GZ 161 reduce los números de células CD68+ en todas estas localizaciones; el tratamiento también redujo células CD68+ en el bulbo olfatorio y el córtex frontal (datos no mostrados). De forma coherente con la histopatología de CD68, la **Fig. 12** muestra tinción de F4/80 en relación con animales WT en ratones K14 tratados con vehículo en P10. Las inyecciones IP diarias de GZ 161 redujeron los números de células F4/80+ en el tálamo y tronco encefálico, pero tenían efectos marginales en otras regiones del cerebro. Tomados junto con los datos de CD68, estos resultados sugieren que el tratamiento sistémico del ratón K14 con GZ 161 da como resultado números reducidos de macrófagos/microglía en múltiples regiones del cerebro.

Ejemplo 124

La administración intraperitoneal de GZ 161 reduce la gliosis en varias regiones del cerebro de ratones K14

Los astrocitos pueden experimentar hipertrofia o proliferar en respuesta a inflamación y daño o muerte neuronal, un proceso conocido como astrogliosis. La proteína ácida fibrilar glial (GFAP) es una proteína de filamento intermedio que se expresa en gran medida en astrocitos activados (reactivos), y puede usarse por lo tanto para controlar la astrogliosis. La **Fig. 13** muestra que en P10 la tinción de GFAP aumentó en comparación con los niveles de WT en varias regiones del cerebro (hipocampo, tálamo, tronco encefálico, cerebelo) del ratón K14, lo que indica la presencia de astrocitos reactivos. La **Fig. 13** también muestra que el tratamiento sistémico de ratones K14 con GZ 161 condujo a tinción de GFAP reducida en el hipocampo y cerebelo en P10; la tinción también se redujo en el bulbo olfatorio y córtex frontal (datos no mostrados). Por lo tanto, estos resultados de GFAP son coherentes con los datos de macrófagos/microglía que demuestran que el ratón K14 probablemente tiene un proceso inflamatorio en curso que

puede atenuarse en cierto grado por administración sistémica de GZ 161.

Ejemplo 125

La administración intraperitoneal de GZ 161 aumenta la supervivencia de ratones K14

Dados los efectos positivos del tratamiento con GZ 161 en glicosfingolípidos de cerebro e histopatología, los inventores se han planteado si estos efectos se traducían en supervivencia aumentada del ratón K14. La **Fig. 14** demuestra que los ratones K14 tratados con vehículo tienen una mediana de esperanza de vida de 15 días, coherente con los hallazgos previos de los inventores en este modelo de ratón (Cabrera-Salazar *et al.* (2010)). El tratamiento sistémico (IP) de ratones K14 con GZ 161 dio como resultado una extensión de la mediana de esperanza de vida a 18 días ($p < 0,0001$), coherente con un beneficio de los efectos moleculares y celulares del fármaco en el cerebro mostrado anteriormente.

En experimentos previos, se mostró en el ratón K14 que las inyecciones intracerebroventriculares neonatales (P1-P3) de GC podrían extender la mediana de la supervivencia aún más, concretamente, a 23 días (Cabrera-Salazar *et al.* (2010)). Debido a que GC y GZ 161 tienen ambos el potencial para reducir los niveles del mismo glicosfingolípidos, concretamente GluCer (GC degradando GluCer; GZ 161 inhibiendo su síntesis) los inventores también se plantearon si la combinación de Gz161 y administración intracerebroventricular (ICV) de GC proporcionaría beneficio de supervivencia superior al resultante de cada agente individual. La **Fig. 14** demuestra que la combinación de ICV GC (en P1, 2, 3) y Gz161 IP diario condujo a una mediana de supervivencia de 26 días, significativamente mayor que GZ 161 solo o ICV GC ($p = 0,0007$). Por lo tanto, la administración sistémica de GZ 161 parece ser aditiva a ICV GC, y proporciona beneficio de supervivencia adicional.

Ejemplo 126

La administración prenatal de GZ 161 no consigue aumentar la supervivencia de

ratones K14

Debido a que se descubrió que los niveles de GluSph en el cerebro de ratón K14 estaban elevados al menos 10 veces sobre el normal en P1, y se ha documentado que GluSph está elevado en los cerebros de ratones y seres humanos aquejados de nGD incluso de forma prenatal (Orvisky *et al.*, *Pediatric Research* 48: 233-237 (2000)), se investigó si podía obtenerse una ventaja de supervivencia tratando ratones K14 con GZ 161 en el útero. La **Fig. 15** muestra que el tratamiento de madres de ratones WT con GZ 161 condujo a una reducción de ~5 veces en los niveles de GluCer en el cerebro del ratón neonato (P0), lo que sugiere que GZ 161 podría cruzar la barrera hemato-placentaria. Sin embargo, proporcionar a madres K14 GZ 161 y tratar después las crías resultantes IP con GZ 161 no consiguió extender la supervivencia más allá de la de los ratones a los que se proporcionó GZ 161 sistémico solamente de forma postnatal (18 días) (**Figs. 14 y 16**). Estos datos son por lo tanto coherentes con los resultados descritos en la **Fig. 14**, e implican que aunque GZ 161 puede efectuar reducciones en glicosfingolípidos y neuropatología, el régimen de tratamiento actual es insuficiente para rescatar el SNC. Estos resultados son coherentes con los resultados previos de los inventores en este modelo usando inyecciones intracerebroventriculares de glucocerebrosidasa humana recombinante (Cabrera-Salazar *et al.* (2010)), y juntos sugieren que será necesario empobrecimiento más robusto y continuo de glicosfingolípidos tales como GluCer para mejorar adicionalmente la supervivencia.

Estos datos muestran tanto cualitativa como cuantitativamente que la administración sistémica (IP) de GZ 161 a ratones K14 reduce significativamente la carga de sustrato, alivia los elementos patológicos de la enfermedad y aumenta la mediana de la esperanza de vida. Cuando se combina con rhGC al que se ha suministrado ICV, la administración sistémica de GZ 161 dio como resultado aumentos aditivos en la esperanza de vida, lo que implica que dicha combinación podría ser más eficaz que la monoterapia solamente en pacientes con nGD patients. Dadas las implicaciones de estos estudios de que GZ 161 pueden cruzar aparentemente la BBB e inhibir su enzima diana, glucosilceramida sintasa, es razonable asumir que esta molécula también podría usarse para tratar otras LSD resultantes de una acumulación de sustratos corriente debajo de

GluCer.

Es importante observar que en los estudios actuales, se administró GZ 161 a ratones K14 en un marco temporal en el que se estaban produciendo GluCer y GluSph en el cerebro de ratón en desarrollo en comparación con ratones WT (**Fig. 9**); Brenkert *et al.*, 1972). El tratamiento IP diario con GZ 161 redujo exitosamente, pero no normalizó, los niveles de GluCer y GluSph en el cerebro de K14 (**Fig. 10**). Hay varias líneas de pruebas que sugieren que GluSph y otros lisoesfingolípidos tales como galactosil esfingosina pueden contribuir a la patología del SNC iniciando la producción de mediadores inflamatorios Giri *et al.*, Journal of lipid research 47: 1478-1492 (2006) y Gräler *et al.*, Molecular y Cell Biology of Lipids 1582: 168-174 (2002). La capacidad de GZ 161 para reducir los niveles de GluSph y dar como resultado simultáneamente tinción de macrófagos/microglía y astrocitos reducida (**Figs. 11-13**) es coherente con esta hipótesis. Debido a que GluSph también tiene propiedades neurotóxicas conocidas (Schueler *et al.*, Neurobiology of Disease 14: 595-601 (2003); Orvisky *et al.*, Molecular Genetics and Metabolism 76: 262-270 (2002); Sun *et al.*, Hum Mol Genet 19: 1088-1097 (2010); y Pelled *et al.*, Journal of Inherited Metabolic Disease 23: 175-184 (2000)), la incapacidad del tratamiento con GZ 161 para normalizar los niveles de GluSph es coherente con GluSph como un contribuyente potencial a la muerte temprana vista en este modelo.

Tomados juntos, los resultados preclínicos en el modelo de ratón K14 mostrado aquí sugieren que la administración de GZ 161 puede mitigar la progresión de enfermedad y síntomas neurológicos en pacientes de enfermedad de Gaucher de tipo 2 y tipo 3. Sin embargo, es difícil predecir los beneficios potenciales de dicho enfoque terapéutico en pacientes sintomáticos de tipo 2 ya que se sabe que sus cerebros contienen niveles muy altos de GluSph que datan de la vida prenatal. Goker-Alpan *et al.*, The Journal of Pediatrics 143: 273-276 (2003). La enfermedad de Gaucher de tipo 3 puede ser más susceptible a tratamiento puesto que los niveles de GluSph en el cerebro son menores (Nilsson, J Neurochem 39: 709-718 (1982), the progression of the disease is slower despite being part of a phenotypic continuum (Goker-Alpan *et al.* (2003)), y en algunos casos los pacientes pueden identificarse por análisis mutacional antes de la

aparición del fenotipo neuropático (Ida *et al.*, Human Genetics 105: 120-126 (1999)). Basándose en los resultados actuales, parecería que será necesario un enfoque temprano, agresivo, para tratar a estos pacientes. Las moléculas pequeñas inhibidoras de glucosilceramida sintasa pueden representar una rama de un enfoque exhaustivo.

Ejemplo 127

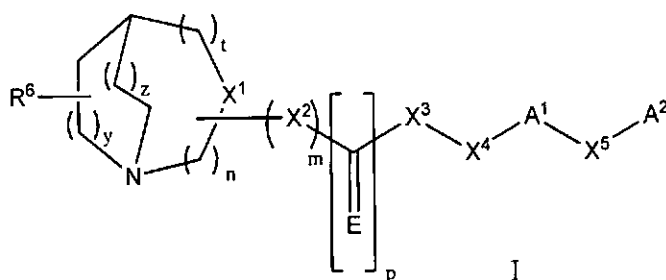
SMT de ratones Fabry macho y hembra tratados con GZ 452, GZ 161 y GZ 638.

Los ratones Fabry comenzaron su tratamiento a ~8 meses de edad y se trataron durante 4 meses con: GZ 452 60 mg/kg/día (Fab 452 a 60mkd), GZ 452 120 mg/kg/día (Fab 452 a 120mkd), GZ 161 20 mg/kg/día (Fab 161 a 20mkd), GZ 638 300 mg/kg/día (Fab 638 a 300 mkd). El tejido de riñón de ratones Fabry machos y hembras de 12 meses de edad se ensayaron con respecto a los niveles de Gb3. Como se muestra en la **FIG. 17**, GZ 161 y GZ 452 redujeron significativamente la cantidad de Gb3 presente en tejido de riñón en relación con controles no tratados (Fab UNT 12mo).

REIVINDICACIONES

204

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

n es 1, 2 o 3;

m es 1;

p es 1;

t es 0, 1 o 2;

y es 1;

z es 0, 1 o 2;

E es O;

X¹ es CR¹;

X² es O;

X³ es -NH;

X⁴ es CR⁴R⁵, CH₂ CR⁴R⁵ o CH₂ -alquil (C₁-C₆)-CR⁴R⁵;

X⁵ es un enlace directo, O, o CR⁴R⁵;

R¹ es H;

R⁴ y R⁵ son cada uno metilo independientemente;

R⁶ es -H o metilo;

A¹ es arilo (C₆-C₁₂) o heteroarilo (C₂-C₉), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alquenilo (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, CN, -OH, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alcoxycarbonilo (C₁-C₆) y alquilcarbonilo (C₁-C₆);

A² es arilo (C₆-C₁₂), opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halo, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; alquilenilo (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆), dialquilamino (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), O(cicloalquilo C₃-C₆), cicloalcoxi (C₃-C₆), nitro,

CN, OH, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a tres halo; cicloalquilo (C₃-C₆), alcóxicarbonilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆);
con la condición de que la suma de n + t + y + z no sea mayor de 6.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en donde dicha composición está en la forma de un comprimido, cápsula, pastilla, polvo, jarabe, suspensión, solución, emulsión, polvo reconstituible, ungüento o crema.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en donde dicha composición es para uso en combinación con una composición farmacéutica que comprende una enzima lisosomal.

4. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y una enzima lisosomal.

5. La combinación de la reivindicación 4, en donde el compuesto está en una forma adecuada para la administración oral o bucal (por ejemplo, en la forma de un comprimido, cápsula o pastilla), y / o en donde la enzima lisosomal está en una forma adecuada para administración por inyección (por ejemplo en forma de una suspensión, solución o emulsión, o en forma de polvo reconstituible).

6. Un kit que comprende un compuesto según la reivindicación 1, e instrucciones para usar el compuesto en combinación con una enzima lisosomal.

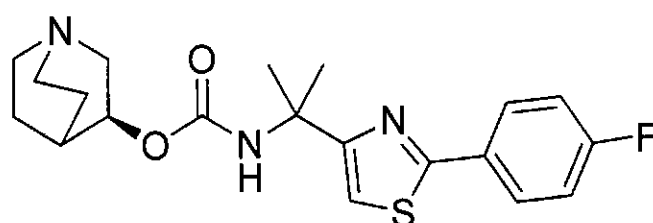
7. El kit de acuerdo a la reivindicación 6, en donde las instrucciones son para utilizar el compuesto antes de, simultáneamente con, o después de la enzima lisosomal.

8. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad de almacenamiento lisosomal en un sujeto, comprendiendo dicho tratamiento la etapa de administrar una enzima lisosomal para el sujeto.

9. La composición farmacéutica, combinación, kit o uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, en donde la enzima lisosomal se selecciona del grupo que consiste de glucocerebrosidasa, alfa-galactosidasa A, hexosaminidasa A, B y hexosaminidasa gangliósido GM1- β -galactosidasa.

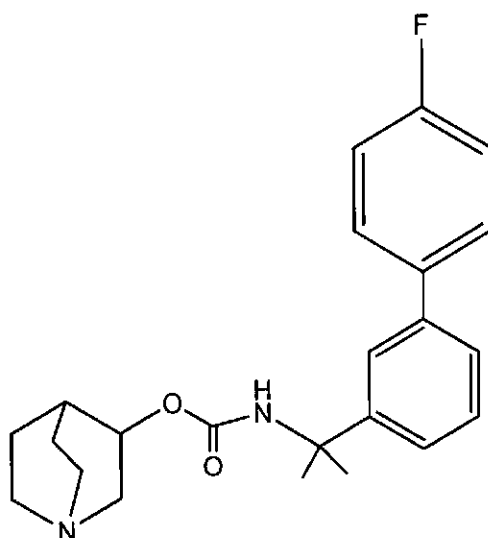
10. La composición farmacéutica, combinación, kit o uso de la reivindicación 9, en donde la enzima lisosomal es alfa-galactosidasa A.

11. La composición farmacéutica, combinación, kit o uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde dicho compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. La composición farmacéutica, combinación, kit o uso de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en donde dicho compuesto está representado por la siguiente fórmula estructural,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

207

INHIBIDORES DE GLUCOSILCERAMIDA SINTASA

RESUMEN

La invención está relacionada con inhibidores de glucosilceramida sintasa (GCS) útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas, tales como enfermedades de almacenamiento lisosómico, solos o en combinación con terapia de remplazo enzimático, y para el tratamiento de cáncer.

FIGURAS

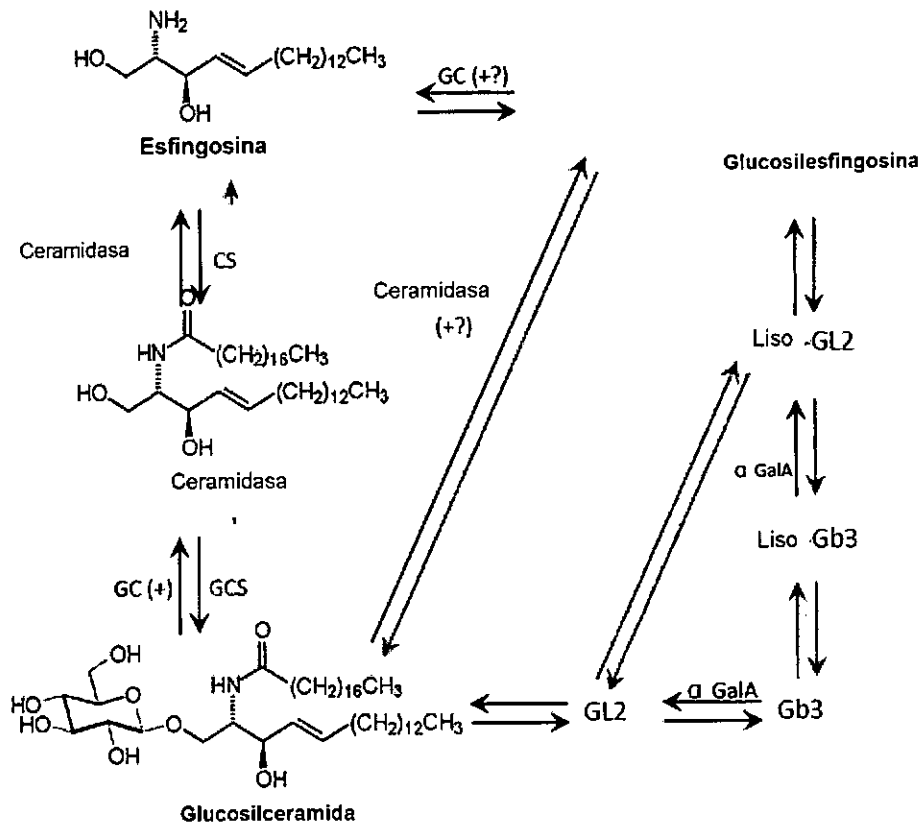


Figura 1

209

Estructura química de (S)-Quinuclidin-3-il (2-(2-(4-fluorofenil) tiazol-4-il)propan-2-il) carbamato

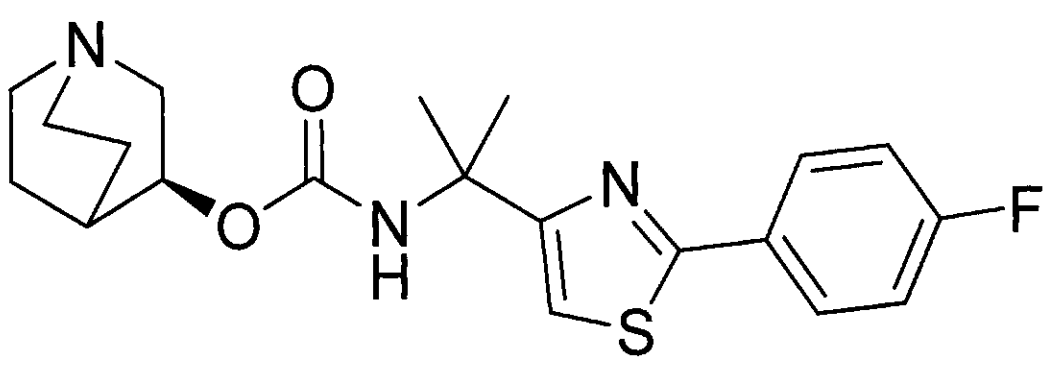


Figura 2A

Estructura química de Quinuclidin-3-il (2-(4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-il)propan-2-il)carbamato

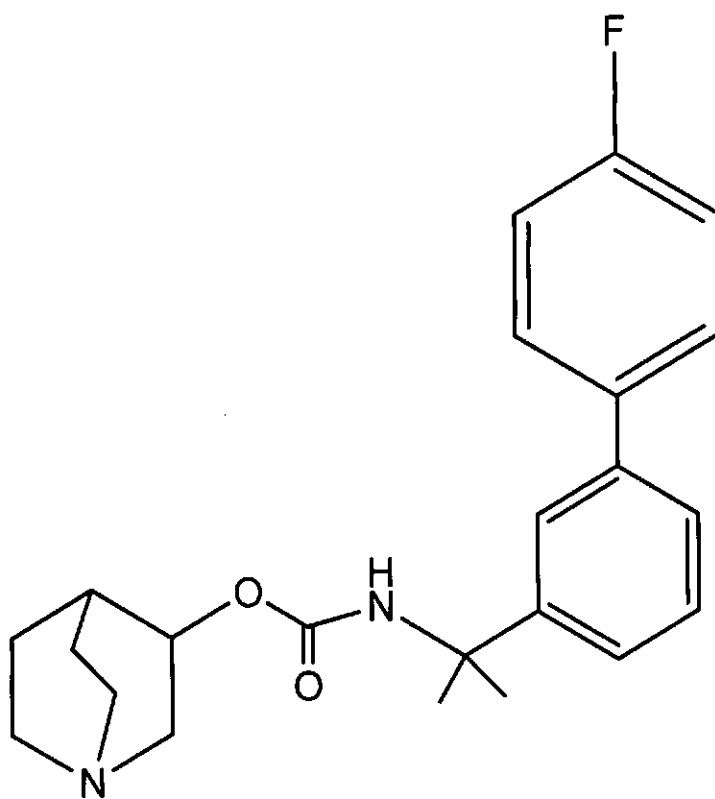
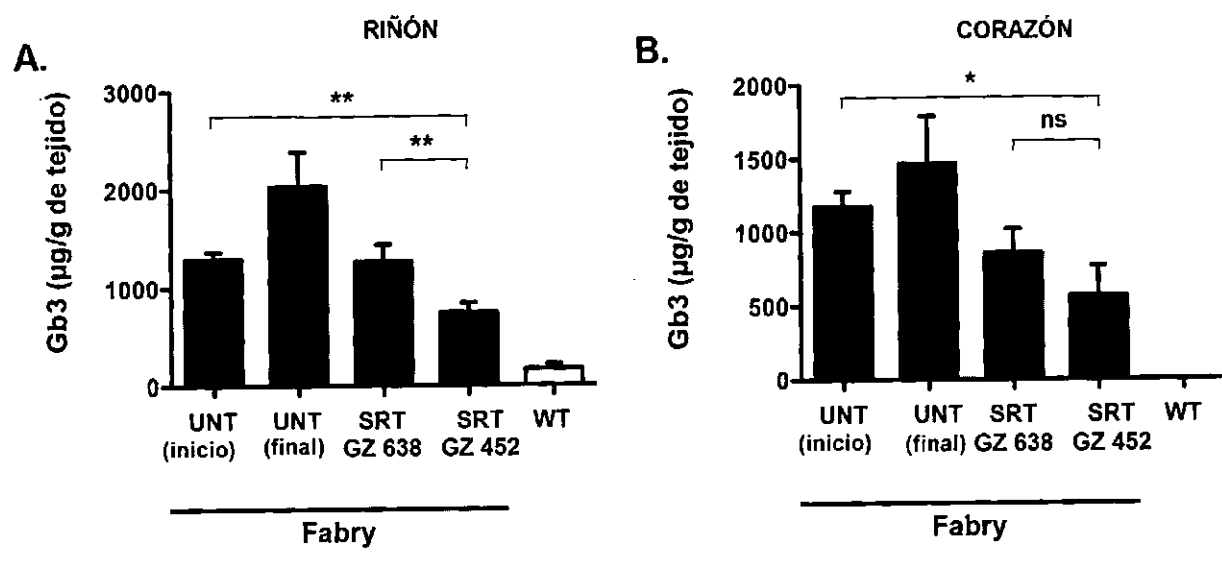


Figura 2B



Barras de error = DT; * = p<0,05; ** = p<0,01; ns = no significativo

Figura 3

SRT a largo plazo en ratones Fabry de edad diferente

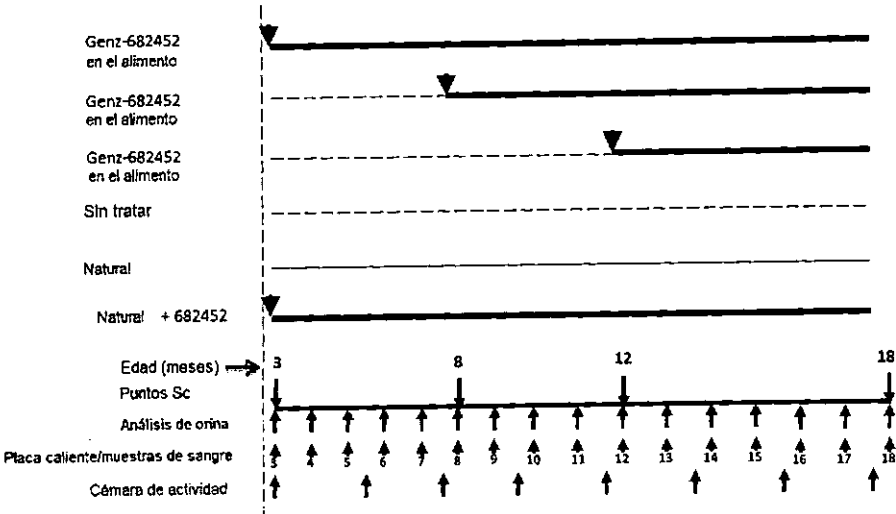
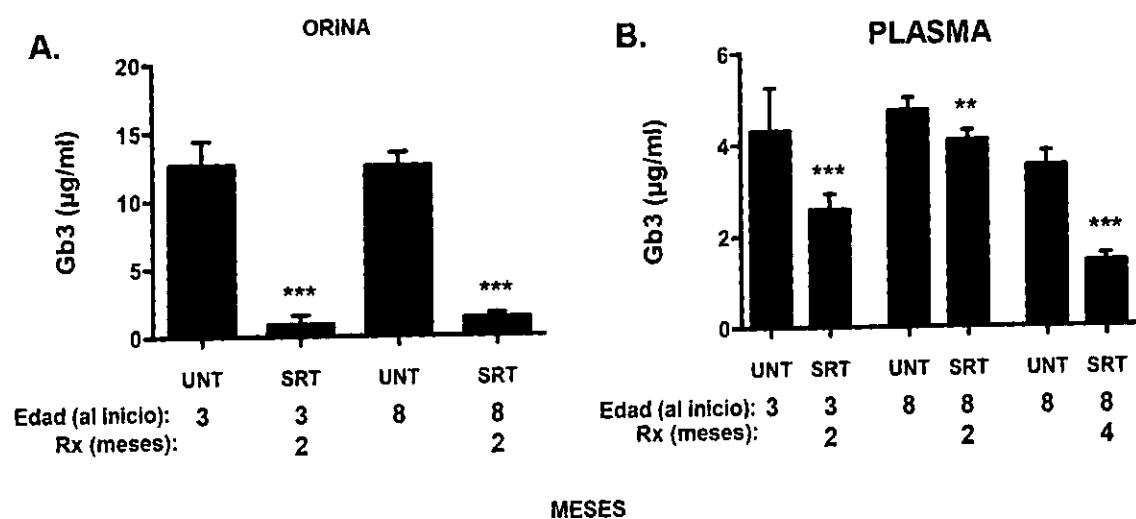
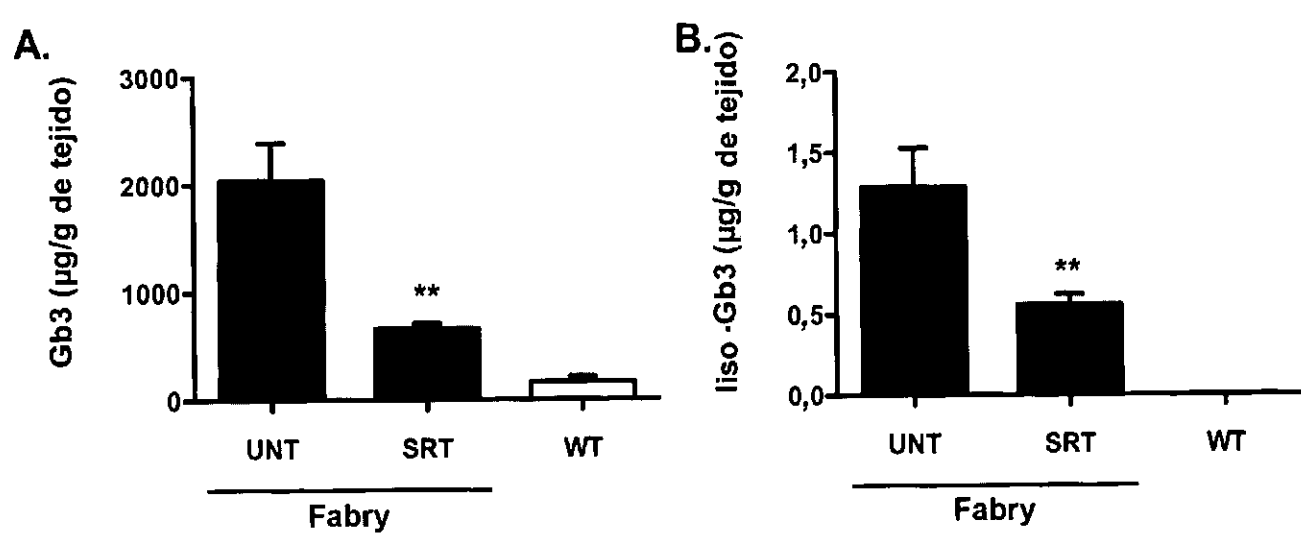


Figura 4A



Barras de error = DT; P (en relación con UNT de la misma edad) < **=0,01, ***=0,001.

Figura 4B



Barras de error = DT; P (en relación con UNT) < **=0,01.

Figura 5

Línea temporal para ERT ± SRT en ratón Fabry

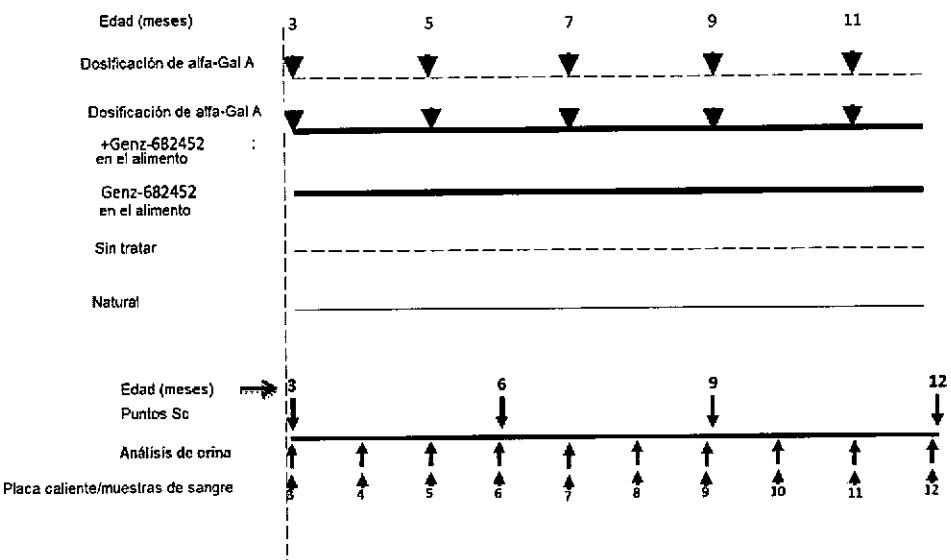
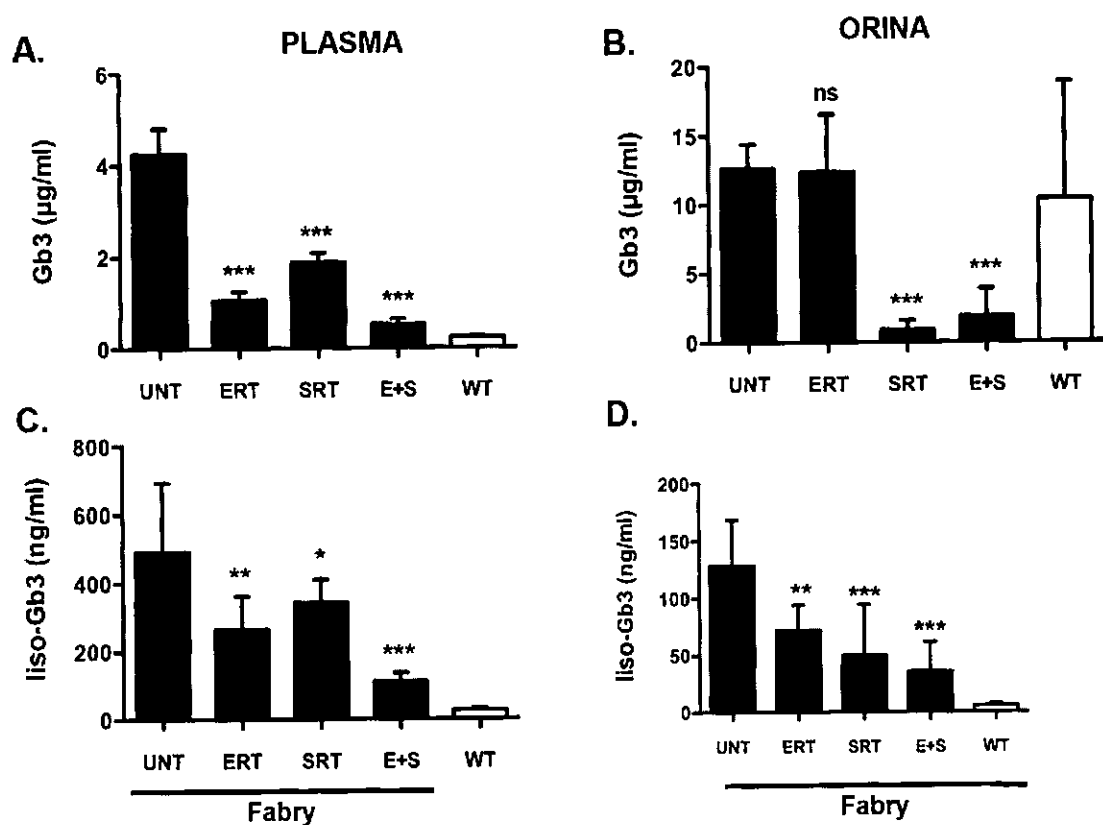


Figura 6A



Barras de error = DT; P (en relación con UNT) < * = 0,05, ** = 0,01, *** = 0,001, ns = no significativo.

Figura 6B

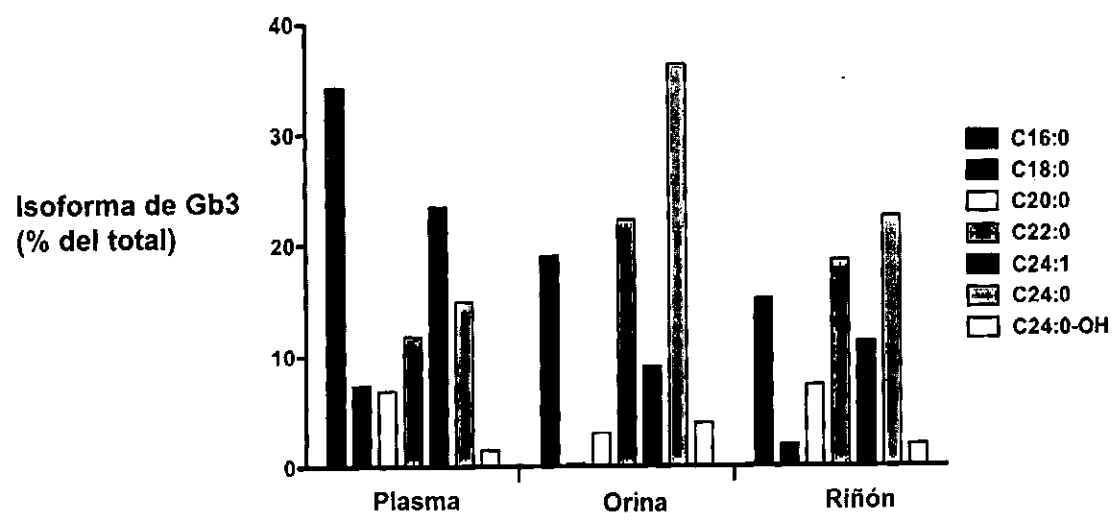
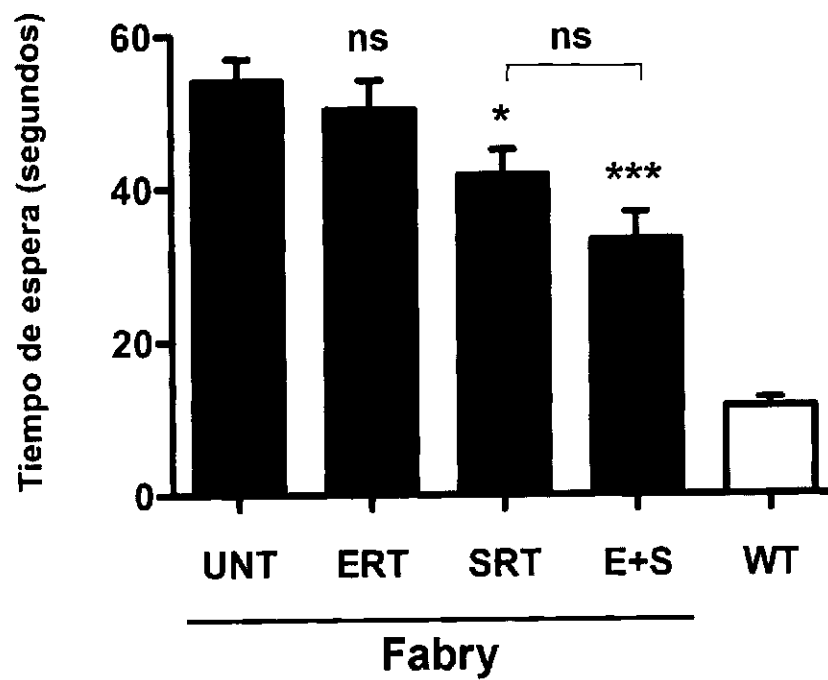


Figura 7

212



Barras de error = ETM; N = 12 ratones/grupo: P (en relación con UNT a no ser que se indique de otro modo) < *=0,05, ***=0,001, ns = no significativo.

Figura 8

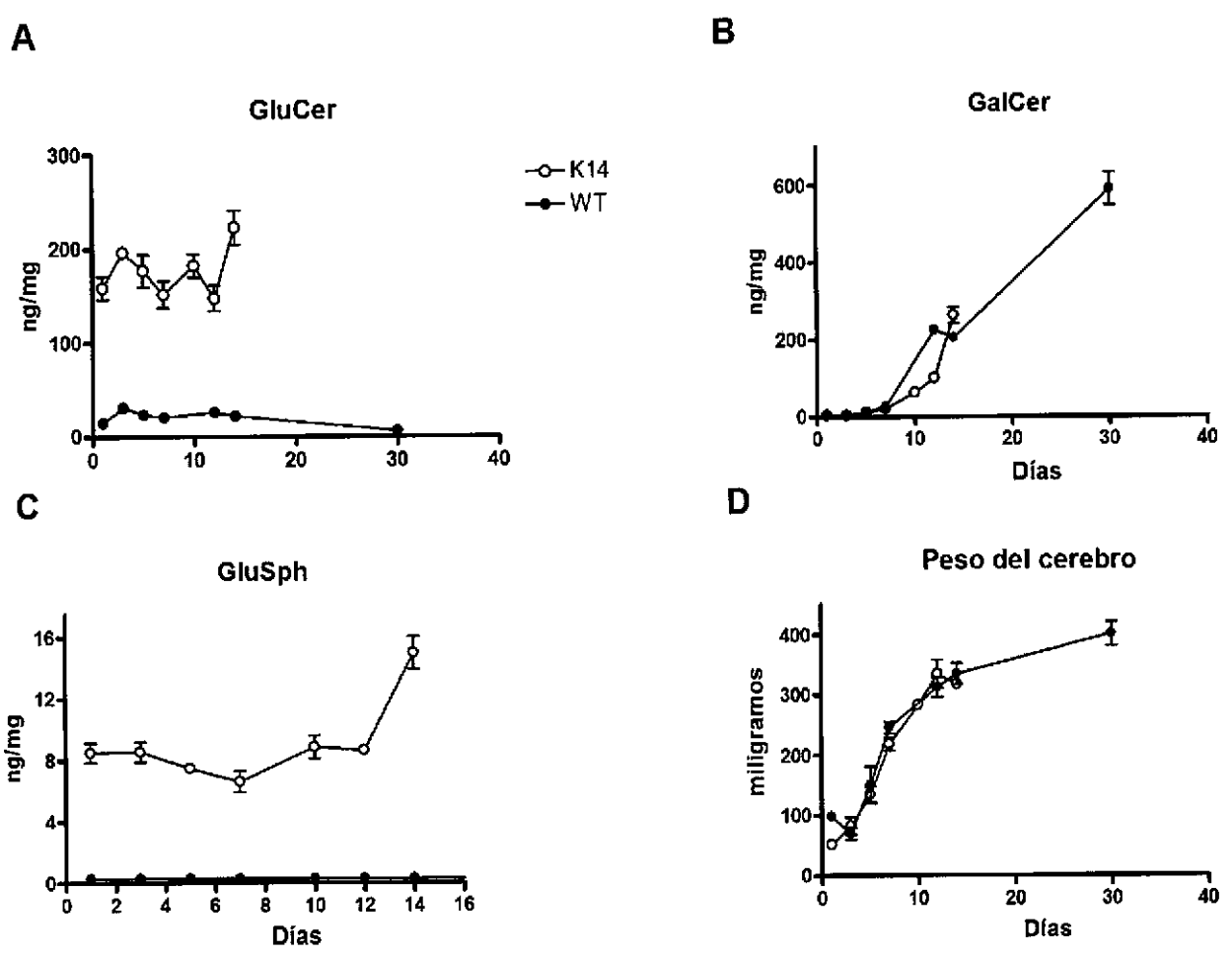


Figura 9

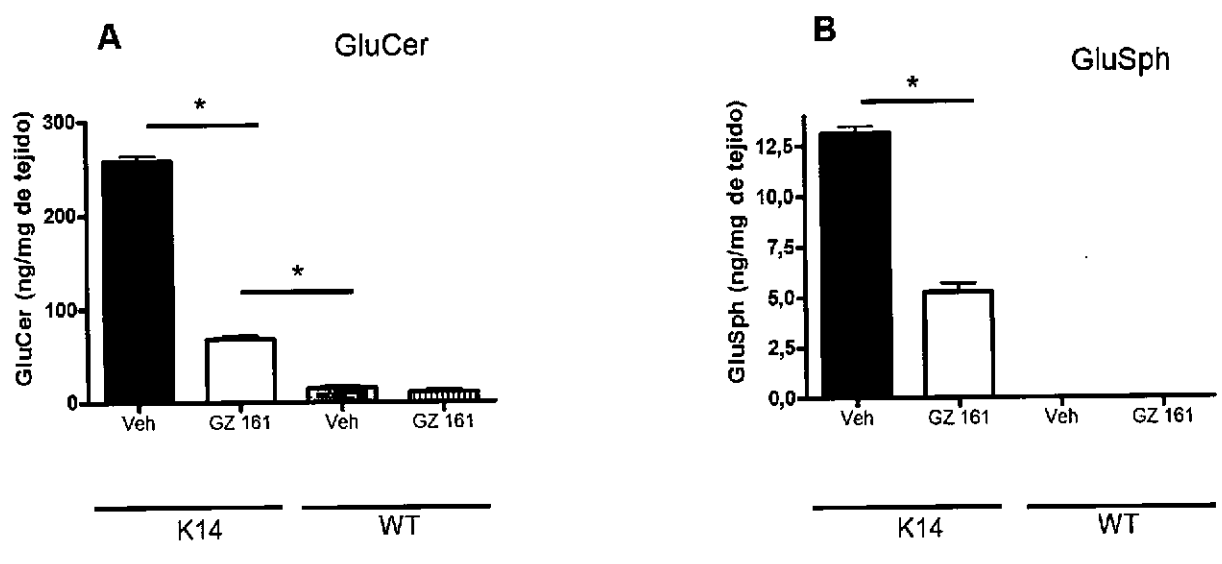


Figura 10

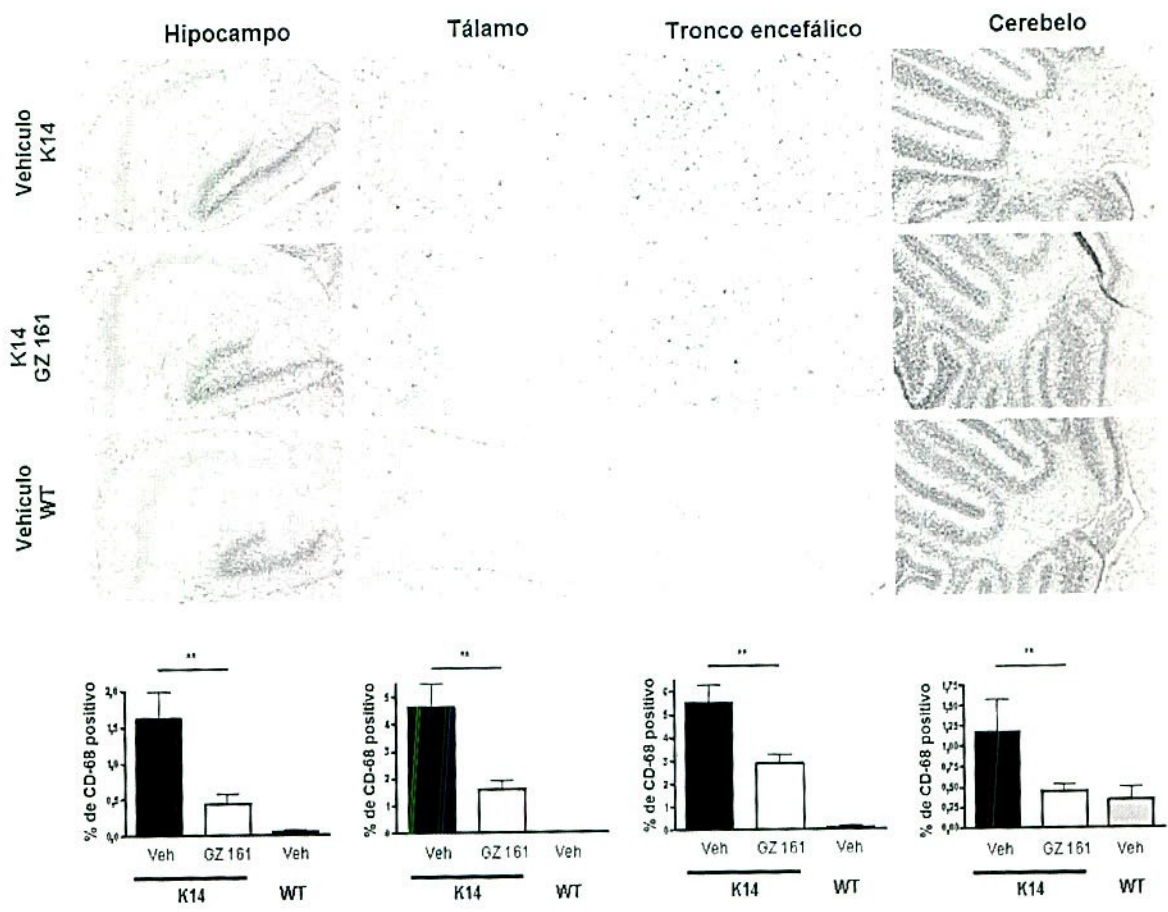


Figura 11

22

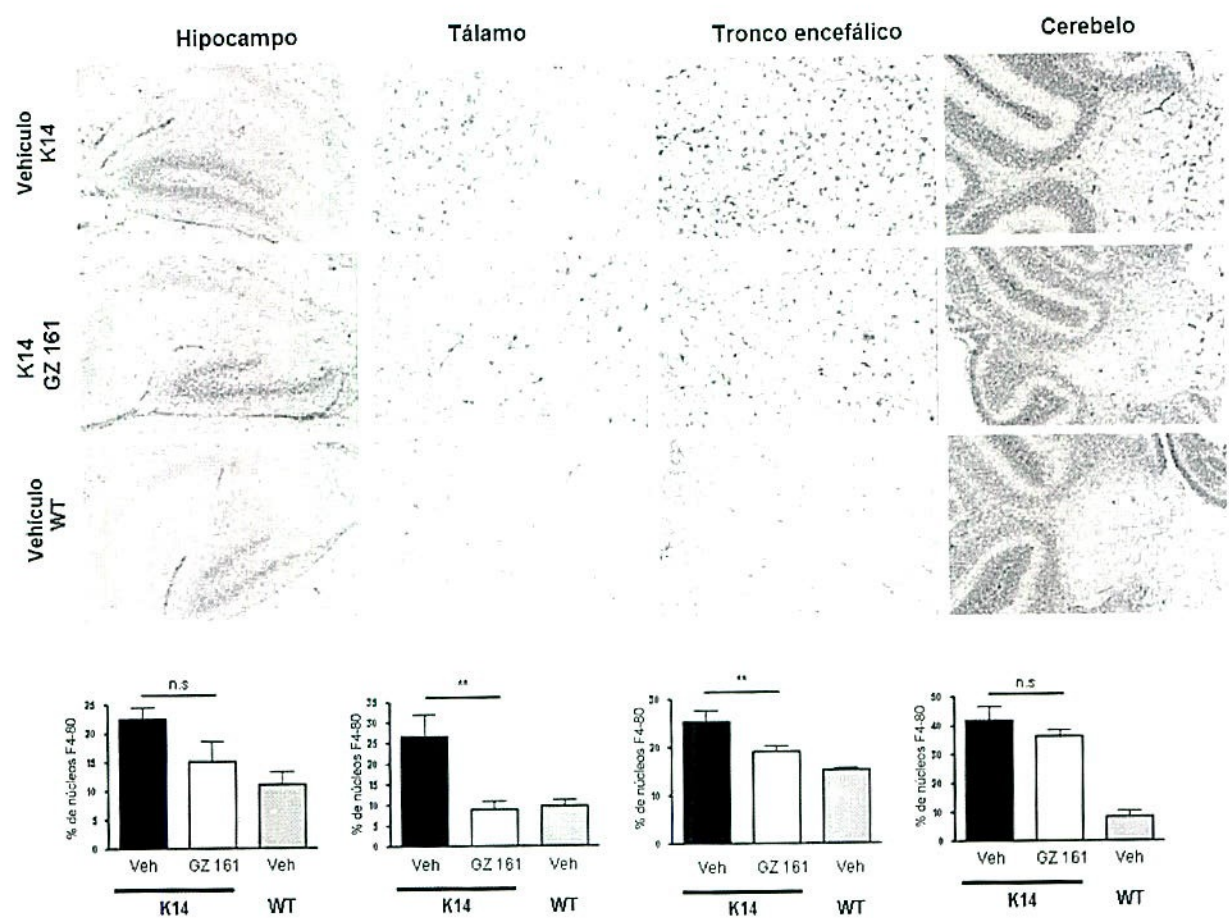


Figura 12

223

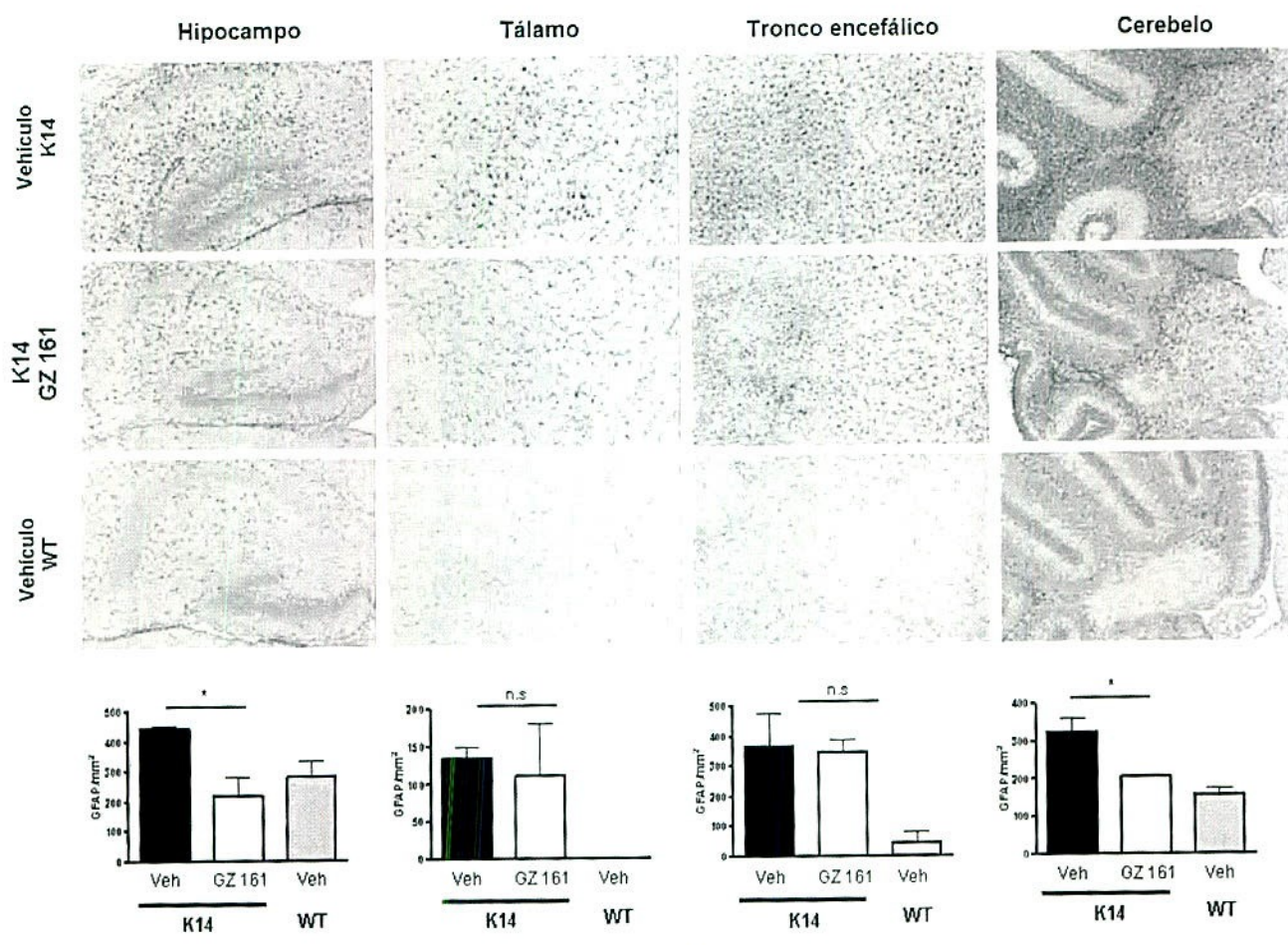


Figura 13

Handwritten signature

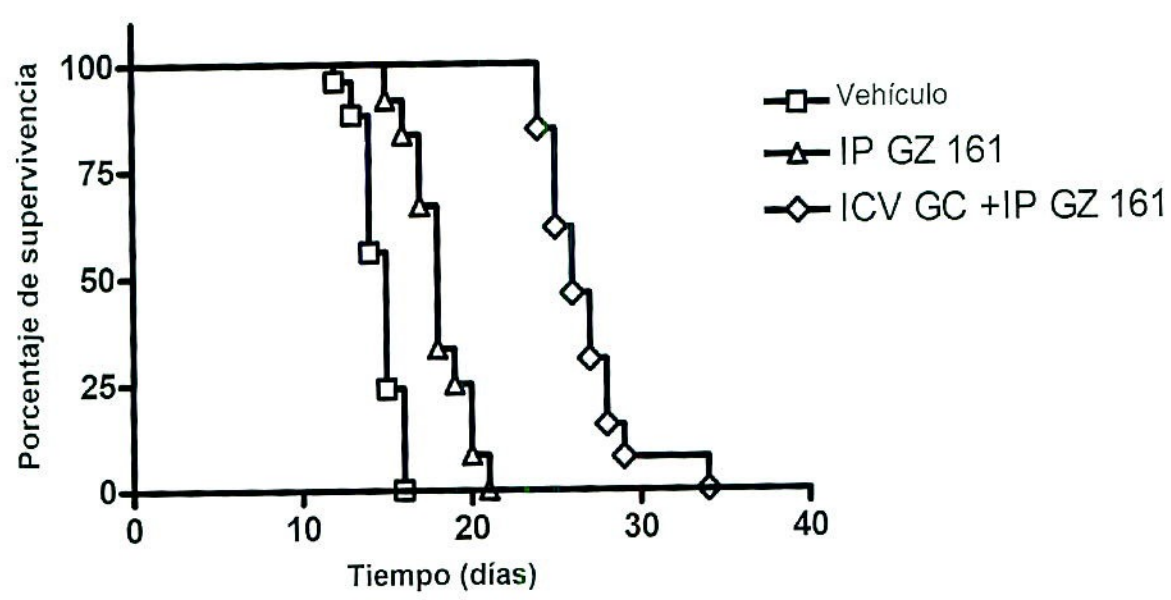


Figura 14

225
~~223~~

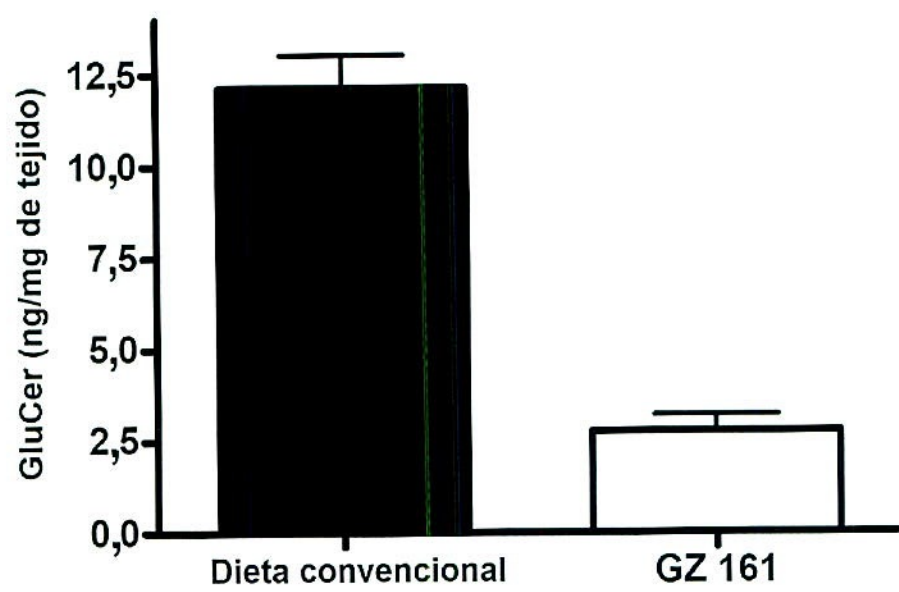


Figura 15

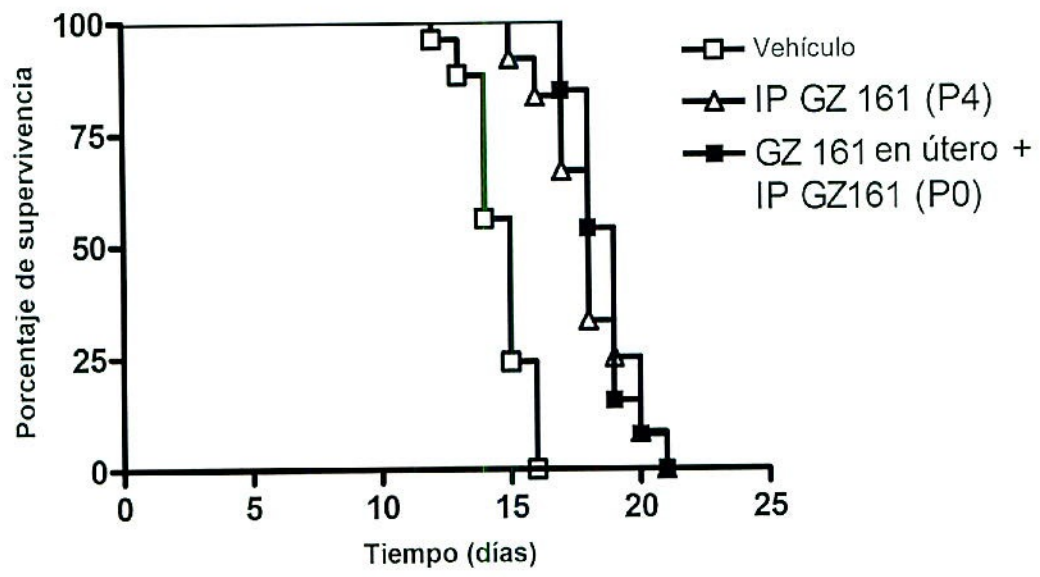


Figura 16

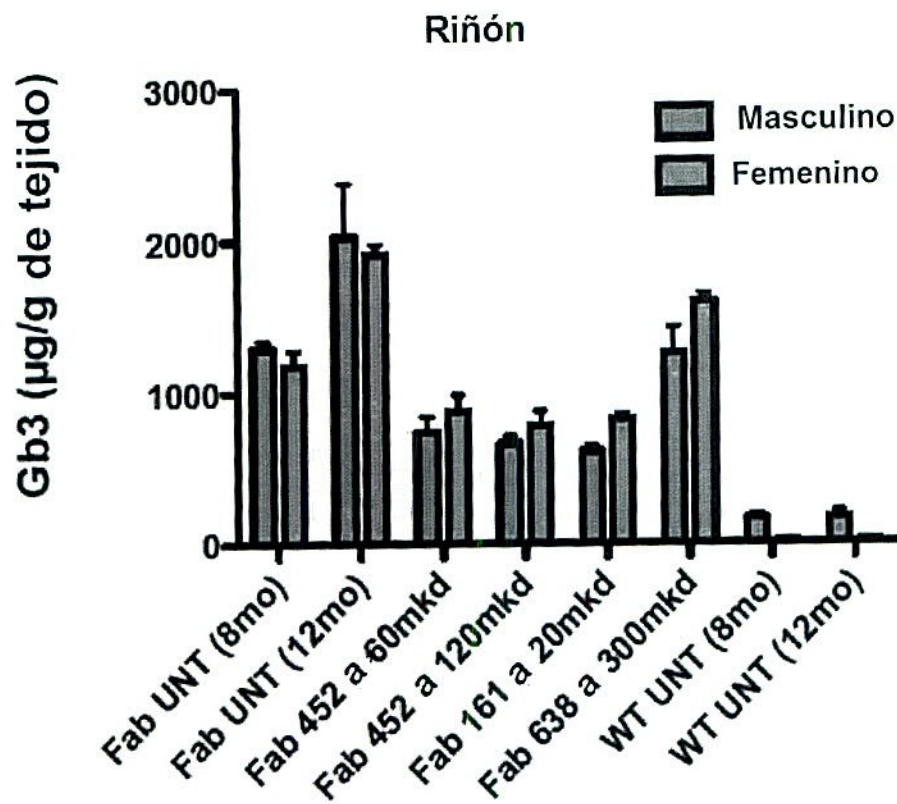


Figura 17



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL**

1. Datos del otorgante☐ Persona Natural☒ Persona Jurídica

Nombre o denominación/Razón Social completa(En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta)

GENZYME CORPORATIONNombre del Representante B. Timothy Creagan

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del otorgante	
Estado de Massachusetts, Estados Unidos de América	500 Kendall Street,	Cambridge, Massachusetts, Estados Unidos de América
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
cavelier@cavelier.com	2118650	3473611

2. Datos del Apoderado

Principal Luz Clemencia Suárez de Páez	35.456.344	23.555
Primer Suplente Nidia Osoño López	39.787.682	73.366
Segundo Suplente Oscar Correa Barbosa	79.524.634	71.027

Apellidos y Nombre Documento de Identificación T.P.(sólo abogados Profesionales)

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del apoderado	
Colombiana	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
patentescavelier@cavelier.com	2118650	3473611

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.

PI00-F06 vrl (2012-04-19)

ME1 1344967cv.1

15229

229

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a las personas que se identifican en el punto 2 como sus apoderados en los términos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, para las actuaciones que se relacionan a continuación,

3. Actuaciones en cuestión:

Este poder concierne:

☒ Todas las solicitudes y/o registros actuales y futuros del otorgante.

☐ La(s) siguiente(s) solicitud(es) y/o registro(s):

NOMBRE	NÚMERO DE SOLICITUD O REGISTRO

Nota: Si el espacio anterior no es suficiente, por favor relacione las actuaciones en hoja anexa.

4. Alcance del poder:

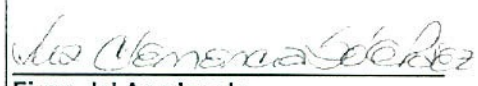
☒ Confiero expresamente al (los) apoderado(s) todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:

- ☒ Desistir de la(s) solicitud(es) y de la demás actuaciones
- ☒ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones
- ☒ Transigir
- ☒ Recibir
- ☒ Conciliar
- ☒ Ratificar los actos de agentes oficiosos

5. Firma


B. Timothy Creagan
Nombre del Firmante

C.C.


Firma del Apoderado


Tarjeta Profesional

WPC15229/ID.217536

P100-F06 vrl (2012-04-19)

ME1 13449670v.1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

230



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0066884

Bogotá D.C., Junio 11 de 2015 - 16:57:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66286	10/06/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66305	10/06/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66306	10/06/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66307	10/06/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66312	10/06/2015	435.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
			\$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 15-136252- -00000-0000

Fecha: 2015-06-12 16:55:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-246820- -00009-0000

Fecha: 2015-06-12 16:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 232

C010-15229-841-004-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Junio 11 de 2015 - 16:57:38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

27



RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0067071

Bogotá D.C., Junio 12 de 2015 - 11:06:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66280	10/06/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66281	10/06/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66282	10/06/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66283	10/06/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66284	10/06/2015	22.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66288	10/06/2015	109.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66289	10/06/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66290	10/06/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66291	10/06/2015	119.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66300	10/06/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66301	10/06/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66302	10/06/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66303	10/06/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66304	10/06/2015	530.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66309	10/06/2015	536.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	66883	11/06/2015	5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
2 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	64.000.00
			\$64.000.00

SON: **SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 15-136252-00000-0000

Fecha: 2015-06-12 16:55:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-246820-00009-0000

Fecha: 2015-06-12 16:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 232

060-15229-841-0011-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 12 de 2015 - 11:06:24

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADM
--	-----



No. 15-136252- -00000-0000

Fecha: 2015-06-12 16:55:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 232

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-246820- -00009-0000

Fecha: 2015-06-12 16:55:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 232

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la pers
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐