



No. 11-068492- -00000-0000

Fecha: 2011-06-02 11:19:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 118**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD**PATENTE DE INVENCION**21. EXPEDIENTE No. **11-68492**54. TÍTULO PI PERIDINA ESPIRO PIRROLIDINONA Y PIPERIDINONASUSTITUIDAS USADAS COMO MODULADORES DE H3

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE SANOFIDOMICILIO PARIS, FRANCIA74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DEPAEZC.C. 35.456 344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

Fide, C
04-07-2011

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PETITORIO SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-068492- -00000-0000 Fecha: 2011-06-02 11:19:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 118	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
1 ☒ Patente de Invención. ☒ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)		Nombre: SANOFI sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia. Dirección: 174, avenue de France, 75013 Paris, Francia Domicilio: Paris, Francia IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia. IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T. P. <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)		1. Zhongli GAO c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América 2. Ryan HARTUNG c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América 3. David STEFANY c/o Sanofi-Aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-301A, Bridgewater, New Jersey 08807, Estados Unidos de América	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/066666</u> Fecha: <u>4 de diciembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/065798 A1</u> Fecha: <u>10 de junio de 2010</u>			
6 Título (54) <u>TETRAHIDROPIRAN ESPIRO PIRROLIDINONA Y PIPERIDINONA SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO TERAPÉUTICO</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 491/107</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen <u>US</u> <u>FR</u>	(32) Fecha <u>5 de diciembre de 2008</u> <u>28 de agosto de 2009</u>
		(31) Número de Solicitud <u>61/120.087</u> <u>0955909</u>	

9

Comprobante de pago No.: 11-49350Fecha: 24 de mayo de 2011Comprobante de pago No.: 11-49405Fecha: 24 de mayo de 2011Comprobante de pago No.: 11-51964Fecha: 31 de mayo de 2011Comprobante de pago No.: 11-51965Fecha: 31 de mayo de 2011Comprobante de pago No.: 11-51966Fecha: 31 de mayo de 2011

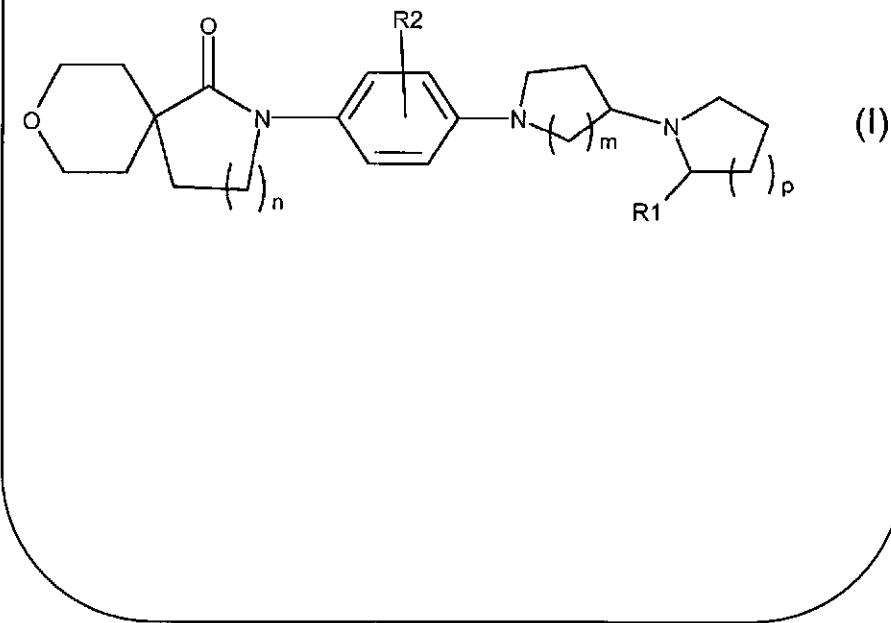
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$135.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/065798 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/065798 A1

Descripción:

Páginas en español 87

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/237.** Opinión Escrita de la Administración encargada de la Búsqueda.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/065798 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 491/107 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/066666

(22) International Filing Date:

4 December 2009 (04.12.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/120,087 5 December 2008 (05.12.2008) US
0955909 28 August 2009 (28.08.2009) FR

(71) Applicant (for all designated States except US):
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174 avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GAO, Zhongli [US/
US]; c/o Sanofi-aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code:
BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).
HARTUNG, Ryan [US/US]; c/o Sanofi-aventis, 1041
Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, Bridgewater,
New Jersey 08807 (US). STEFANY, David [US/US]; c/o
Sanofi-aventis, 1041 Route 202-206, Mail Code:
BWD-303A, Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

(74) Agents: GUPTA, Balaram et al.; sanofi-aventis U.S.
Inc., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A,
Bridgewater, New Jersey 08807 (US).

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

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

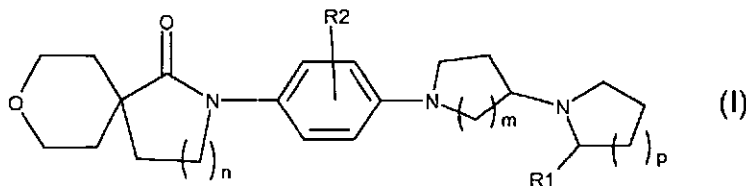
Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of
the earlier application (Rule 4.17(iii))
- of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SUBSTITUTED TETRAHYDROPYRAN SPIRO PYRROLIDINONE AND PIPERIDINONE, PREPARATION AND
THERAPEUTIC USE THEREOF



(57) Abstract: The present invention discloses and claims a series of substituted N-phenyl-bipyrrolidine carboxamides of formula (I) wherein R₁, R₂, m, n and p are as described herein. More specifically, the compounds of this invention are modulators of H₃ receptors and are, therefore, useful as pharmaceutical agents, especially in the treatment and/or prevention of a variety of diseases modulated by H₃ receptors including diseases associated with the central nervous system. Additionally, this invention also discloses methods of preparation of substituted N-phenyl-bipyrrolidine carboxamides and intermediates therefor.

5

WO 2010/065798 A1

TETRAHIDROPIRAN ESPIRO PIRROLIDINONA Y PIPERIDINONA SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO TERAPÉUTICO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una serie de derivados de tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidos. Los compuestos de esta invención son moduladores de los receptores H3 y por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de una variedad de enfermedades moduladas por los receptores H3, incluyendo enfermedades asociadas con el sistema nervioso central. Además, la presente invención también se refiere a métodos para la preparación de tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas, y a intermedios para ello.

Descripción de la técnica

15 La histamina es una molécula mensajera ubicua liberada por los mastocitos, células de tipo enterocromafina, y las neuronas. Las acciones fisiológicas de la histamina son mediadas por cuatro receptores farmacológicamente definidos (H1, H2, H3 y H4). Todos los receptores de histamina exhiben siete dominios transmembrana y son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR).

20 El receptor H1 fue el primer miembro de la familia de receptores de histamina en definirse farmacológicamente, con el desarrollo de antihistaminas clásicas (antagonistas), tales como difenhidramina y fexofenadina. Si bien el antagonismo del receptor H1 del sistema inmunitario se utiliza comúnmente para el tratamiento de reacciones alérgicas, el receptor H1 también se expresa en diversos tejidos periféricos y en el sistema nervioso central (SNC). En el cerebro, el receptor H1 está implicado en el control de la vigilia, el estado de ánimo, apetito y secreción hormonal.

25 El receptor H2 también se expresa en el SNC, donde puede modular diversos procesos, incluyendo las funciones intelectuales. No obstante, los antagonistas del receptor H2 han sido desarrollados principalmente para aliviar úlceras gástricas, inhibiendo la secreción ácida gástrica mediada por histaminas a través de las células

parietales. Los antagonistas clásicos de H2 incluyen cimetidina, ranitidina y famotidina.

Debe observarse también que la función del receptor H4 sigue estando mal definida, pero puede implicar la regulación inmunitaria y los procesos inflamatorios.

5 Por otra parte, los receptores H3 también han sido farmacológicamente identificados en el SNC, corazón, pulmones y estómago. El receptor H3 difiere significativamente de los otros receptores de histamina, exhibiendo baja homología de secuencia (H1: 30%, H2: 28%, H4: 51 %). El receptor H3 es un autorreceptor presináptico en las neuronas histamínicas del cerebro y un heterorreceptor
10 presináptico en las neuronas que no contienen histamina en ambos sistemas nerviosos central y periférico. Además de la histamina, el receptor H3 también modula la liberación y/o síntesis de otros neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, dopamina, norepinefrina y serotonina. Cabe destacar que la modulación presináptica de liberación de histamina por el receptor H3 permite la regulación
15 significativa de los receptores H1 y H2 en el cerebro. Modulando múltiples vías de señalización del neurotransmisor, el receptor H3 puede contribuir a una diversidad de procesos fisiológicos. En realidad, extensos datos preclínicos indican que el receptor H3 cumple un papel en las funciones intelectuales, el ciclo sueño-vigilia y la homeostasis de la energía.

20 Los moduladores de la función de H3 pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, tales como deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), demencia de tipo Alzheimer (DAT), esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención, enfermedad de Parkinson, depresión y epilepsia, trastornos del sueño (narcolepsia e insomnio),
25 trastornos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio), trastornos respiratorios (asma), obesidad y trastornos gastrointestinales. Véanse en general, Hancock. Biochem. Pharmacol. 2006 Abr 14;71(8):1103-13 y Esbenshade et al. Mol Interv. 2006 Abr; 6(2):77-88, 59.

La patente de Estados Unidos N° 7,223,788 describe una serie de
30 compuestos que incluyen bis-pirrolidinas sustituidas, que tienen antagonistas de los receptores de la hormona concentradora de melanina (MCH). No obstante, no se indica que los compuestos descritos en ese documento sean activos en el sitio del receptor H3.

J

Todas las referencias descritas en la misma se incorporan en esta memoria como referencia en su totalidad.

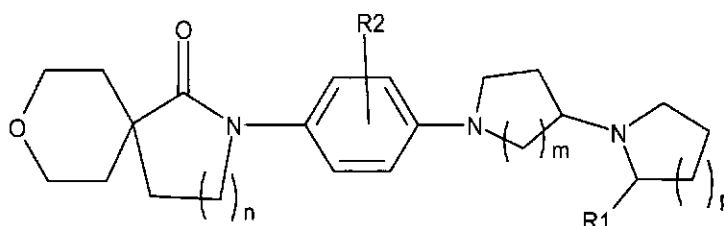
Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proveer una serie de tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas como ligandos selectivos del receptor H3 para el tratamiento de trastornos del SNC regulados por el receptor H3.

También es un objeto de esta invención proporcionar procesos para la preparación de tetrahidropiran espiro pirrolidinona y piperidinona sustituidas descritas en este documento.

Otros objetivos y un alcance mayor de la aplicabilidad de este documento serán evidentes a partir de la descripción detallada que aparece a continuación.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha descubierto ahora que los compuestos de fórmula (I) son útiles como antagonistas y/o agonistas inversos del receptor H3. Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

m es 1 ó 2.

n es 1 ó 2.

p es 1 ó 2.

R₁ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄).

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o CF₃.

La presente invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I).

En otros aspectos de la presente invención se proporcionan también diversas composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) como también su uso terapéutico para mejorar diversas enfermedades mediadas total y/o parcialmente por los receptores H3.

9

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos, tal como se usan en la presente memoria, tienen los siguientes significados:

Como se usa en este documento, la expresión "alquilo (C₁-C₄)" incluye grupos metilo y etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal o ramificada. Son grupos alquilo particulares metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *terc*-butilo. Las expresiones derivadas tales como "alcoxi (C₁-C₄)", "alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄)" o "hidroxi-alquilo (C₁-C₄)" deben interpretarse de acuerdo con lo anterior.

Como se usa en este documento, la expresión "perfluoroalquilo (C₁-C₆)" se refiere a que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo se reemplazan por átomos de flúor. Los ejemplos ilustrativos incluyen grupos trifluorometilo y pentafluoroetilo, y heptafluoropropilo, nonafluorobutilo, undecafluoropentilo y tridecafluorohexilo de cadena lineal o ramificada. La expresión derivada "perfluoroalcoxi (C₁-C₆)" debe interpretarse de acuerdo con lo anterior.

"Halógeno" significa cloro, flúor, bromo y yodo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, "paciente" significa un animal de sangre caliente, tal como por ejemplo, ratas, ratones, perros, gatos, cobayas, y primates tales como los seres humanos.

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un disolvente, dispersante, excipiente, adyuvante u otro material no tóxico, que se mezcla con el compuesto de este documento invención, con el fin de permitir la formación de una composición farmacéutica, es decir, una forma de dosificación que se pueda administrar al paciente. Un ejemplo de este vehículo es un aceite farmacéuticamente aceptable que se utiliza de forma típica para la administración parenteral.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en esta memoria, significa que las sales de los compuestos de este documento invención pueden usarse en preparaciones medicinales. Sin embargo, pueden resultar útiles otras sales en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen las sales de adición de ácidos que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto según la invención con una solución de ácido farmacéuticamente aceptable tal como

ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfámico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido cinnámico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido carbónico o ácido fosfórico. También pueden formarse sales de metales ácidas, como monohidrógeno-ortofosfato de sodio e hidrógeno-sulfato de potasio. Además, las sales formadas de esta manera pueden estar presentes como sales mono- o di-ácidas, y pueden existir en forma sustancialmente anhidra o pueden estar hidratadas. Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, sus sales farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o de potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de calcio o de magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario.

La expresión "estereoisómeros" es un término general utilizado para todos los isómeros de las moléculas individuales que se diferencian sólo en la orientación de sus átomos en el espacio. Por lo general, incluye los isómeros de imagen especular que normalmente se forman debido al menos a un centro asimétrico (enantiómeros). Cuando los compuestos según la invención tienen dos o más centros asimétricos, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros, y también algunas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De forma similar, ciertos compuestos de esta invención pueden existir en una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferenciadas que están en equilibrio rápido, que habitualmente se conocen como tautómeros. Los ejemplos representativos de tautómeros incluyen tautómeros ceto-enol, tautómeros fenol-ceto, tautómeros nitroso-oxima, tautómeros imina-enamina, etc. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción se incluyen dentro del alcance de este documento invención.

Tal como se utiliza en la presente, 'R' y 'S' se emplean como término de uso común en la química orgánica para indicar una configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a la configuración de un centro quiral con

11

una relación de prioridades de grupos en la dirección de las agujas del reloj (de mayor al segundo menor) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinister) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación de prioridades de grupos en dirección contraria de las agujas del reloj (de mayor al segundo menor) cuando se mira a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en reglas de secuencia en las que la prioridad se basa en primer lugar en el número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista y un análisis de las propiedades se incluye en Stereochemistry of Organic Compounds, Ernest L. Eliel, Samuel H. Wilen y Lewes N. Mander, editores, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

Además del sistema (R)-(S), el sistema D-L más antiguo también puede utilizarse en este documento para indicar la configuración absoluta, en especial con respecto a los aminoácidos. En este sistema, una fórmula en proyección Fischer se orienta para que el carbono número 1 de la cadena principal esté arriba. El prefijo "D" se utiliza para representar la configuración absoluta del isómero en la que el grupo funcional (determinante) se encuentra en el lado derecho del carbono en el centro quiral, y "L", es el isómero en el que se encuentra en el lado izquierdo.

En un sentido amplio, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes permitidos de los compuestos orgánicos. En algunas de las realizaciones específicas que se describen en este documento, el término "sustituido" se refiere a sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), perfluoroalquilo (C_1-C_6), fenilo, hidroxilo, $-CO_2H$, un éster, una amida, alcoxi (C_1-C_6), tioalquilo (C_1-C_6), perfluoroalcoxi (C_1-C_6), $-NH_2$, Cl, Br, I, F, $-NH$ -alquilo inferior y $-N$ (alquilo inferior) $_2$. Sin embargo, en estas realizaciones también puede utilizarse cualquier otro sustituyente adecuado conocido por el especialista en la técnica.

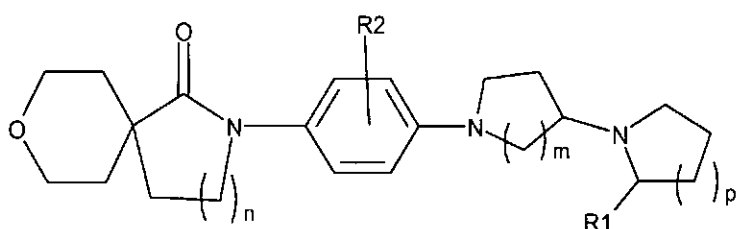
Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad del compuesto que es eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección mencionado.

El término "tratar" se refiere a:

(i) prevenir una enfermedad, trastorno o afección para que no se produzca en un paciente que pueda estar predispuesto a la enfermedad, trastorno y/o afección, pero que aún no se le ha diagnosticado que lo tenga;

- (ii) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener su desarrollo; y
- (iii) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad, trastorno y/o afección.

5 Por lo tanto, de acuerdo con la práctica de esta invención, se proporciona un compuesto de la fórmula I:



(I)

donde

10 m es 1 ó 2.

n es 1 ó 2.

p es 1 ó 2.

R₁ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄).

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o CF₃.

15 La presente invención incluye además diversas sales de los compuestos de fórmula (I), incluyendo diversos enantiómeros o diastereómeros de los compuestos de fórmula (I). Como se observó anteriormente en este documento y como ejemplos específicos que se expondrán a continuación, todas las sales que puedan formarse, incluso las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

20 Como se observó anteriormente y se observará a continuación en este documento, todas las formas enantioméricas y diastereoméricas concebibles de los compuestos de fórmula (I) son parte de la presente invención.

En una de las realizaciones, se proveen los compuestos de fórmula (I) en la que m, n y p son 1. R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo. R₂ es

25 hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

En otra realización de la presente invención se provee un compuesto de fórmula (I), en la que n es 2 y m es 1, o n es 1 y m es 2. p es 1 ó 2. R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo. R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos, abarcados por el alcance de la presente invención sin ninguna limitación:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
5 espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-
ona;

10 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-(2-etil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-fluoro-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-(2-isopropil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-
ona;

20 2-[2-fluoro-4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-
ona;

2-{2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-
ona;

2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-
ona;

30 2-{4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-
ona;

2-[4-(2-metoximetil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-
ona;

2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-{4-[4-(2-etil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-{2-etil-4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{2-etil-4-[4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

20 2-[2-etil-4-((2S,3S')-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

25 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

15

2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

10 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y

2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.

15 Todos los compuestos anteriormente mencionados pueden también incluir las correspondientes sales siempre que sea posible, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos, abarcados por el compuesto de fórmula (I) de la presente invención sin
20 ninguna limitación:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

25 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 2-[2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

16

2-[2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

20 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

30 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

17

2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

10 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y

2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.

Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos anteriormente mencionados, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos dentro del alcance de la presente invención:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

20 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

15 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

20 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

25 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y

2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.

30 Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos anteriormente mencionados, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos dentro del alcance de la presente invención:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

15 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

20 2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y

2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.

Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos anteriormente mencionados, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

En un aspecto adicional de esta invención, pueden enumerarse los siguientes compuestos dentro del alcance de la presente invención:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

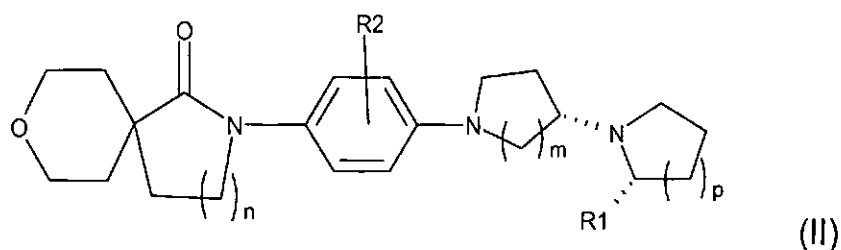
2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona; y

5 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona.

Nuevamente, todas las sales concebibles de los compuestos anteriormente mencionados, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, son parte de la presente invención.

10 En otro aspecto de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede representarse mediante una forma esteroisomérica específica de fórmula (II):



donde R_1 , R_2 , m , n y p son como se definió anteriormente en este documento.

15 Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De forma específica, varios de los materiales de partida utilizados en la preparación de los compuestos de esta invención se conocen o se pueden adquirir en el mercado. Los compuestos de esta invención y varios de los compuestos precursores también
20 pueden prepararse mediante métodos utilizados para preparar compuestos similares, como se indica en la bibliografía, y como se describe a continuación en este documento. Por ejemplo, véase R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH publishers, 1989.

Se sabe también que en diversas reacciones orgánicas puede ser necesario
25 proteger los grupos funcionales reactivos, como por ejemplo los grupos amino, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar y conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, Inc., 1991. Por
30 ejemplo, los grupos protectores de amina adecuados incluyen, sin limitare a ellos,

21

sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo o t-butoxycarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que pueden retirarse posteriormente por hidrólisis o hidrogenación según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo [$-C(=O)CF_3$] que puede separarse por hidrólisis catalizada con una base, o una resina de fase sólida unida a un grupo bencilo, tal como una resina de Merrifield enlazada a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (enlazador Ellman) o un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que puede separarse por hidrólisis catalizada con ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

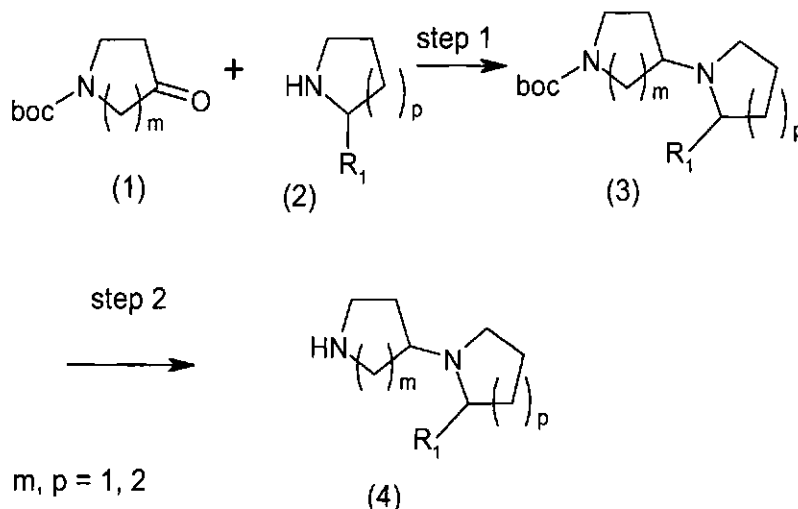
Más específicamente, los compuestos descritos en este documento y los diversos precursores utilizados para ello, pueden sintetizarse de acuerdo con los siguientes procedimientos de los Esquemas 1 - 7, en los que R_1 , R_2 , m, n y p se definen igual que para la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario.

Por ejemplo, el Esquema 1 ilustra la preparación del intermedio de fórmula (4), en el que R_1 , m y p son tal como se definen en este documento. Primero, en la etapa 1, Esquema 1, se condensa pirrolidinona adecuadamente protegida (por ejemplo terc-butiloxycarbonilo (boc)) de fórmula (1) con una pirrolidina sustituida deseada de fórmula (2) mediante cualquiera de los procedimientos de aminación reductora conocidos para formar un intermedio de fórmula (3). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se llevan a cabo en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas y presiones sub-ambiente, ambiente o super-ambiente. Típicamente, dichas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y a presión atmosférica de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata luego usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica para aislar el intermedio de fórmula (3).

En la etapa 2, Esquema 1, el intermedio (3) se desprotege luego para formar la [1, 3']-pirrolidinil-pirrolidina deseada de fórmula (4). Dichas reacciones de desprotección en general se llevan a cabo bajo condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de ácido clorhídrico a temperaturas sub-ambiente a ambiente, por ejemplo en el intervalo de temperatura de aproximadamente $-10^{\circ}C$ hasta temperatura ambiente. No obstante, pueden también utilizarse otras temperaturas de reacción adecuadas, dependiendo de la naturaleza del intermedio de fórmula (3).

22

Esquema 1



El Esquema 2 ilustra la preparación de isómeros enantioméricamente puros de la [1,3'] pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (9), en la que R_1 , m y p son como se definen en este documento. En la etapa 1, Esquema 2, se trata alcohol de pirrolidina o piperidina adecuadamente protegida (por ejemplo boc) de fórmula (5) con cloruro de p-toluenosulfonilo para formar el intermedio de fórmula (6). Esta reacción se puede llevar a cabo usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina y DMAP en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente un disolvente aprótico tal como diclorometano bajo condiciones de temperatura sub-ambiente o ambiente.

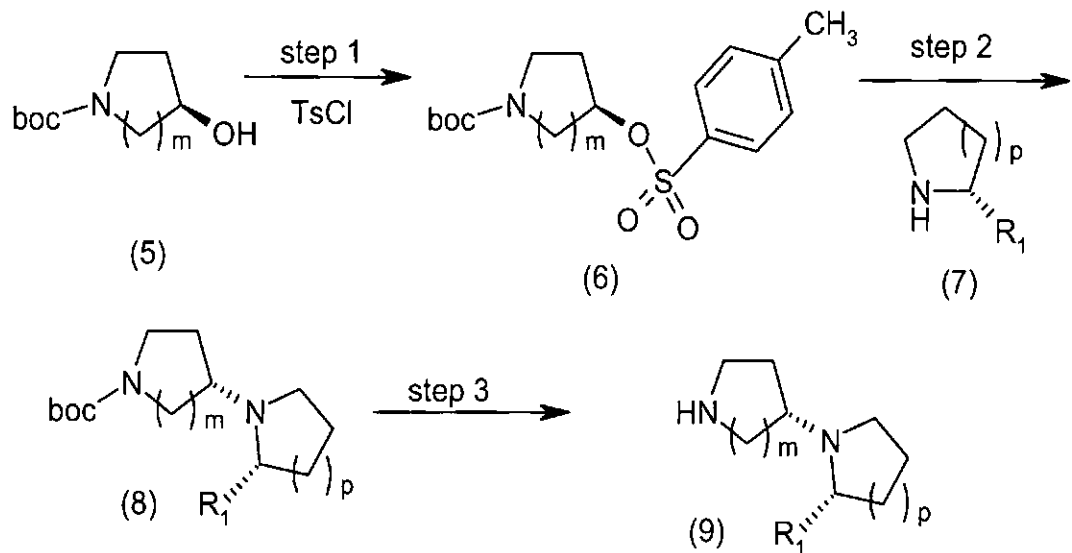
En la etapa 2, Esquema 2, el intermedio de fórmula (6) se condensa con una pirrolidina o piperidina deseada de fórmula (7). Nuevamente, dichas reacciones de condensación se pueden realizar usando cualquier procedimiento conocido por el experto en la técnica, con el fin de obtener el intermedio de fórmula (8). Típicamente, dichas reacciones de condensación se llevan a cabo en presencia de una base tal como carbonato de potasio en presencia de disolventes tales como acetonitrilo bajo condiciones de temperatura ambiente a super-ambiente.

En la etapa 3, Esquema 2, el intermedio de fórmula (8) se hace luego reaccionar con un ácido, como ácido clorhídrico en un disolvente adecuado, tal como dioxano, para formar el isómero estereoespecífico deseado del intermedio de fórmula (9). Se ha descubierto ahora que los intermedios de fórmula (9) pueden formarse fácilmente de acuerdo con el procedimiento de la presente invención con alta pureza enantiomérica, cuyos detalles específicos se proveen a continuación

23

mediante diversos ejemplos. En general, la pureza enantiomérica se puede determinar por HPLC quiral.

Esquema 2

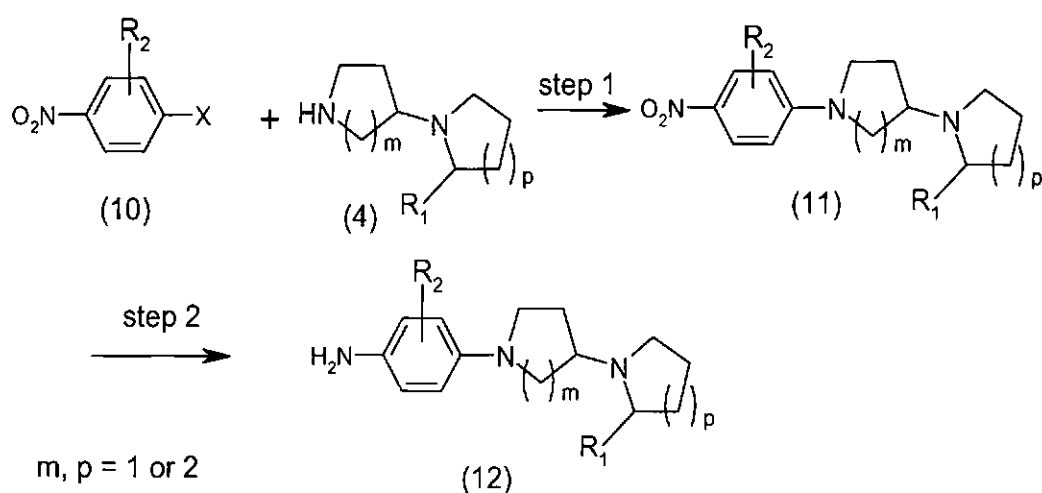


$m = 1 \text{ or } 2; p = 1 \text{ or } 2$

El Esquema 3 ilustra la preparación del intermedio amino-fenil-pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (12), en el que R₁, R₂, m y p son tal como se definen en este documento. En la etapa 1, Esquema 3, se condensa nitrobencono adecuadamente sustituido de fórmula (10), en el que X es un grupo saliente adecuado, tal como Cl, F, Br o triflato (OTf), con la [1,3'] pirrolidinil-pirrolidina de fórmula (4) con el fin de formar un intermedio de fórmula (11). Dichas reacciones de condensación pueden nuevamente realizarse usando cualquiera de los procedimientos conocidos por un especialista en la técnica. Por ejemplo, dicha reacción de condensación se puede llevar a cabo en un disolvente polar tal como DMSO en presencia de una base tal como carbonato de potasio bajo condiciones de temperatura ambiente a super-ambiente.

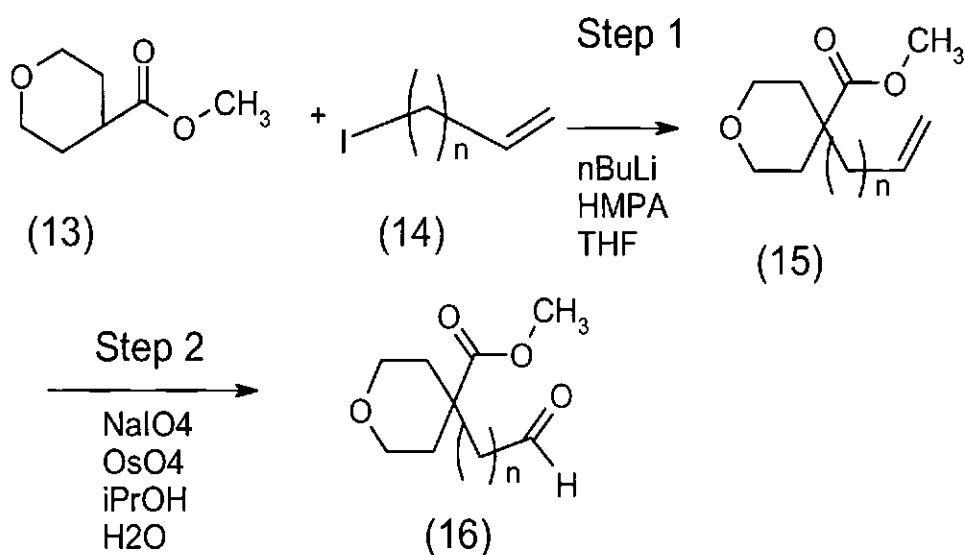
En la etapa 2, Esquema 3, el intermedio de fórmula (11) se reduce por hidrogenación u otros métodos químicos conocidos, como usando cloruro de estaño en ácido clorhídrico, para formar el intermedio clave (12).

Esquema 3



El esquema 4 ilustra la preparación de los compuestos de fórmula (16). En la etapa 1, Esquema 4, se tratan ésteres de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico existentes en el mercado, como ésteres metílicos o etílicos, de fórmula (13) con una base adecuada, tal como nBuLi en presencia de HMPA en THF, seguidos de haluros de alquenilo, para formar el intermedio de fórmula (15). Esta reacción se puede llevar a cabo usando cualquiera de los procedimientos conocidos por el experto en la técnica, como los publicados en la bibliografía (Nagumo, S.; Matoba A.; et al, Tetrahedron, 2002, 58(49), 9871-9877; Stafford, J. A.; Heathcock, C. H. J. Org. Chem., 1990, 55(20), 5433-5434). En la etapa 2, Esquema 4, el alqueno (15) se escinde con OsO_4 y NaIO_4 en propanol y agua para formar el aldehído (16).

Esquema 4



$n = 1 \text{ or } 2$

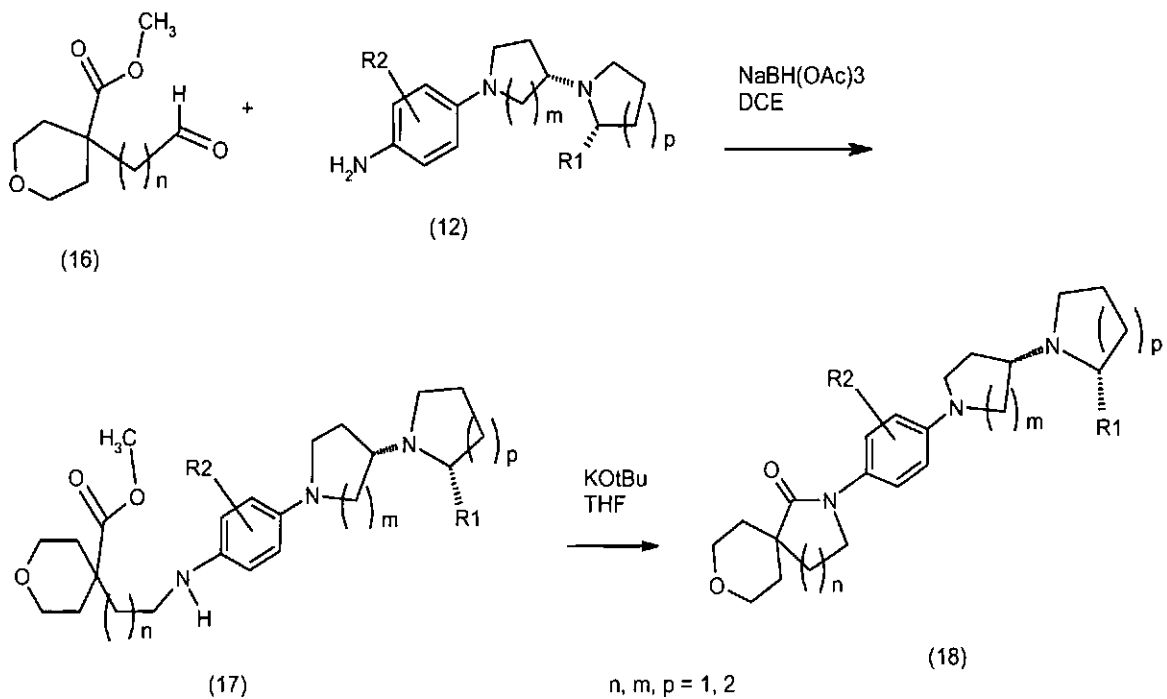
Los compuestos de la presente invención se pueden elaborar usando los intermedios preparados usando los Esquemas 1 a 4 y luego empleando o bien el Método (A) o el Método (B) según se ilustra en más detalle a continuación.

25

El Esquema 5 ilustra la preparación de los compuestos de la presente invención usando el Método (A) En la etapa 1, Esquema 5, el aldehído de fórmula (16) se condensa con un intermedio deseado de fórmula (12) mediante cualquier procedimiento de aminación reductora conocido para formar un intermedio de fórmula (17). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se llevan a cabo en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas y presiones sub-ambiente, ambiente o super-ambiente. Típicamente, dichas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y a presión atmosférica de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata luego usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica para aislar el intermedio de fórmula (17). La ciclación se inicia luego por cantidad catalítica de base, como t-butóxido de potasio en disolventes apróticos, como THF, para formar los compuestos de fórmula (18).

Método (A)

Esquema 5



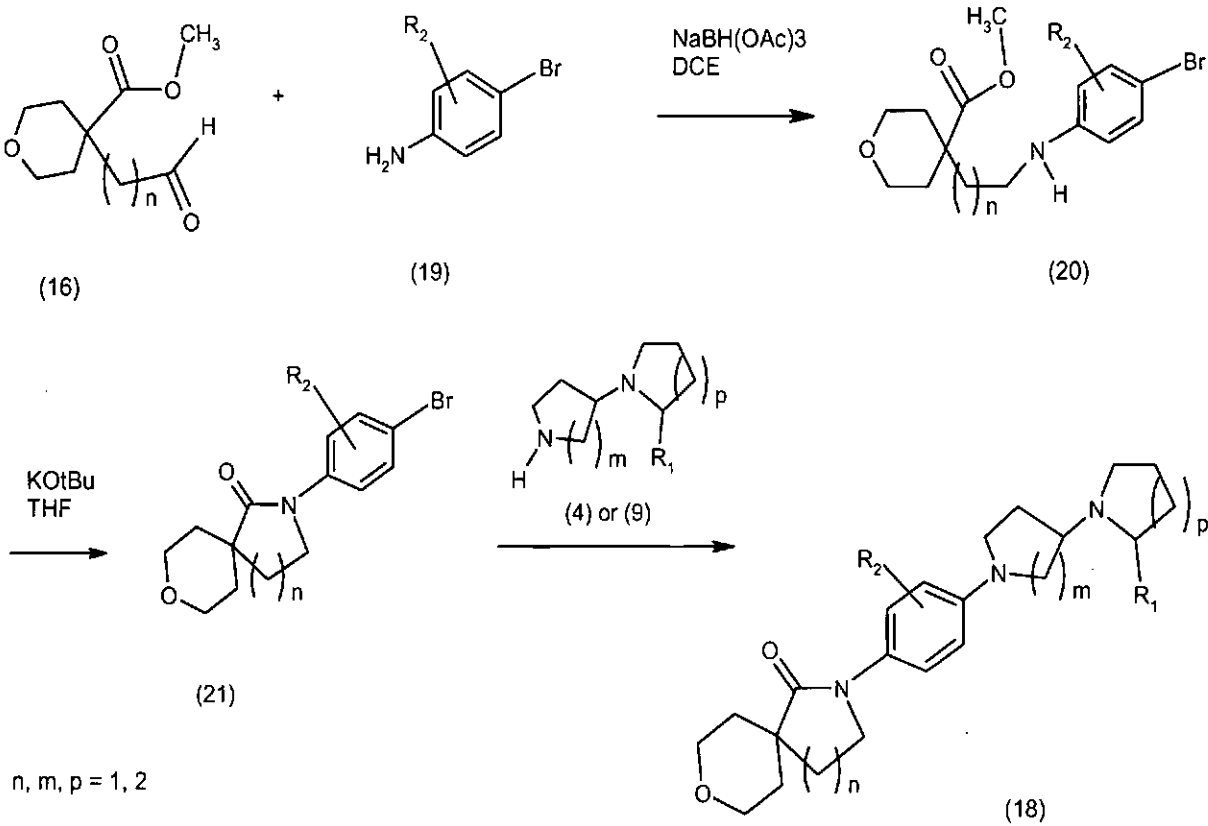
Los Esquemas 6 y 7 ilustran la preparación de compuestos de la presente invención por el Método (B). El aldehído de fórmula (16) se condensa con un bromuro existente en el mercado de fórmula (19) mediante cualquiera de los procedimientos de aminación reductora conocidos para formar un intermedio de fórmula (20). Por ejemplo, dichas reacciones de condensación en general se llevan

26

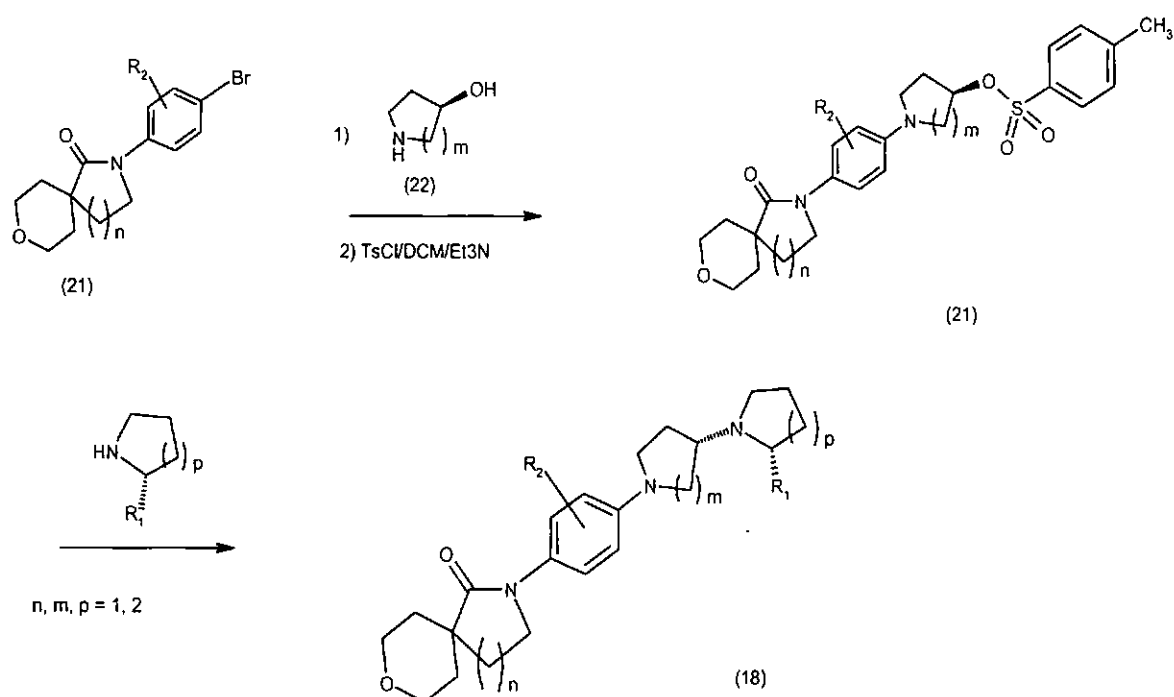
a cabo en presencia de agentes reductores tales como triacetoxiborohidruro en una atmósfera inerte, tal como atmósfera de nitrógeno. La reacción se puede llevar a cabo a temperaturas y presiones sub-ambiente, ambiente o super-ambiente. Típicamente, dichas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente y a presión atmosférica de nitrógeno. La mezcla de reacción se trata luego usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica para aislar el intermedio de fórmula (20). La ciclación se inicia luego por cantidad catalítica de base, como t-butóxido de potasio en disolventes apróticos, como THF, para formar los compuestos de fórmula (21). El intermedio de fórmula (21) se condensa luego con el intermedio de amina (4) ó (9) preparado según los Esquemas 6 y 7 para formar los compuestos de la presente invención (18).

Método B.

Esquema 6



Esquema 7



Como se observó anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden convertir fácilmente en sales. Más particularmente los compuestos de la presente invención son de carácter básico y, como tales, los compuestos de esta invención son útiles en forma de la base libre o en forma de una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las sales de adición de ácidos pueden ser una forma más conveniente de uso; y, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale intrínsecamente al uso de la forma de base libre. Los ácidos que pueden usarse para preparar las sales de adición de ácidos incluyen preferiblemente los que producen, cuando se combinan con la base libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones no son tóxicos para el paciente en dosis farmacéuticas de las sales, para que los efectos inhibidores beneficiosos intrínsecos de la base libre no estén viciados por los efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto básico, las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre aunque la sal particular, per se, se desee sólo como un producto intermedio, por ejemplo, cuando la sal se forma sólo con fines de purificación e identificación o cuando se usa como intermedio en la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable por procedimientos de intercambio iónico.

En otro aspecto de esta realización, una enfermedad específica, un trastorno o un estado que se puede prevenir y/o tratar con el compuesto de esta invención, incluyen, sin ninguna limitación: trastornos del sueño (los ejemplos específicos incluyen, sin limitación, narcolepsia, déficit de la atención, trastornos del sueño con alteración del ritmo circadiano, apnea

obstructiva del sueño, movimiento periódico de las extremidades y síndrome de las piernas inquietas, somnolencia excesiva y mareos debidos a efectos colaterales de una medicación, etc.), trastornos neurológicos (los ejemplos específicos que se pueden enumerar incluyen, aunque sin limitarse a ellos, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia y dolor neuropático), trastornos neuropsicológicos y trastornos cognitivos (algunos de los ejemplos específicos incluyen, aunque sin limitación, esquizofrenia, déficit de la atención/trastorno de hiperactividad, enfermedad de Alzheimer, depresión, trastorno afectivo estacional y deterioro cognitivo). Algunos de los trastornos incluyen también deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de estrés post-traumático, y trastorno de depresión mayor. Otros trastornos incluyen demencia de tipo Alzheimer (DAT), déficits cognitivos relacionados con enfermedades neurológicas tales como Alzheimer, Parkinson, Huntington, deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewis y otros déficits cognitivos asociados con las funciones intelectuales.

Tal como se describió anteriormente en este documento a modo de ejemplos específicos, los compuestos de fórmula (I) se unen a los receptores H3 y demuestran agonismo inverso versus actividad funcional de H3. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades o afecciones aliviadas por los ligandos del receptor H3. Más específicamente, los compuestos de la presente invención son ligandos del receptor H3 que modulan la función del receptor H3 antagonizando la actividad del receptor. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener agonistas inversos que inhiben la actividad basal del receptor o pueden ser antagonistas que bloquean completamente la acción de los agonistas activadores del receptor. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden también ser agonistas parciales que bloquean parcialmente o activan parcialmente el receptor H3, o pueden ser agonistas que activan el receptor. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden actuar de manera diferencial como antagonistas, agonistas inversos y/o agonistas parciales dependiendo del resultado funcional, y el contexto de tejido y/o tono de histamina. Por consiguiente, las actividades diferenciales de

estos compuestos pueden permitir su utilidad para aliviar los múltiples estados de enfermedad ya mencionados específicamente en este documento.

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención provee un método para tratar una enfermedad en un paciente, donde dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en trastornos del sueño, demencia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, trastorno cognitivo, trastorno de hiperactividad con déficit de la atención y depresión, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Un especialista en la técnica apreciará con facilidad que las patologías y estados de enfermedad indicados expresamente en este documento no pretenden ser limitantes, sino que ilustran la eficacia de los compuestos de este documento invención. Por tanto, se ha de entender que los compuestos de esta invención pueden utilizarse para tratar cualquier enfermedad provocada por los efectos de los receptores H3. Es decir, como se observó anteriormente, los compuestos de la presente invención son moduladores de los receptores H3 y pueden administrarse de manera eficaz para mejorar cualquier patología mediada en su totalidad o en parte por los receptores H3.

Todas las diversas realizaciones de los compuestos de esta invención, según se describen en esta memoria, pueden utilizarse en el método para tratar diversos estados de enfermedad, como se describe en esta memoria. Como se ha indicado en la presente, los compuestos utilizados en el método de esta invención son capaces de inhibir los efectos del receptor H3 y, con ello, aliviar los efectos y/o trastornos debidos a la actividad de los receptores H3.

En otra realización del método de esta invención, los compuestos de este documento pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. De forma específica, los compuestos de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica.

Finalmente, en otra realización más de esta invención, se proporciona también una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), incluyendo enantiómeros, estereoisómeros, y tautómeros de dicho compuesto y sus sales,

solvatos o derivados farmacéuticamente aceptables, teniendo dicho compuesto la estructura general mostrada en la fórmula I como se describe en esta memoria.

Como se describió en la presente memoria, las composiciones farmacéuticas de esta invención presentan actividad inhibidora de H3 y, por tanto, son útiles para
5 tratar cualquier enfermedad, trastorno o afección debido a los efectos de H3 en un paciente. De nuevo, como se describió anteriormente, todas las realizaciones preferidas de los compuestos de esta invención, como se describen en este documento, pueden utilizarse para preparar las composiciones farmacéuticas, según se describe en este documento.

10 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se encuentran en formas de dosificación unitaria, como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizados líquidos o en aerosoles dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal,
15 sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, las composiciones pueden presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Puede
20 contemplarse un polímero erosionable que contiene el principio activo. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p.ej. ingredientes convencionales para formar comprimidos, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes
25 farmacéuticos, p.ej. agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o su sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, significa que el principio activo está disperso de modo uniforme en toda la composición, de forma que la composición puede
30 subdividirse con facilidad en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente, que contienen desde 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio

activo de la presente invención. Las formas de dosificación unitaria aromatizadas contienen desde 1 a 100 mg, por ejemplo 1, 2, 5, 10, 25, 50 o 100 mg, del ingrediente activo. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o componerse de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que permita la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando éste último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la disgregación en el estómago, y permite que el componente interno pase intacto hacia el duodeno, o sea liberado con retraso. Puede utilizarse una diversidad de materiales para estas capas o revestimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos polímeros con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polividona o gelatina.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante uno cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. En general, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea, rectal, intratraqueal, intranasal, intraperitoneal o tópica. Las administraciones preferidas de la composición farmacéutica de esta invención son por vía oral e intranasal. Cualquiera de los métodos conocidos para administrar composiciones farmacéuticas por vía oral o intranasal puede utilizarse para administrar la composición de esta invención.

En el tratamiento de los diversos estados patológicos como se describe en este documento, un nivel de dosificación adecuado es desde aproximadamente 0,01

32

a 250 mg/kg diarios, preferiblemente desde aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg diarios, y en especial desde aproximadamente 0,05 a 20 mg/kg diarios. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día.

Esta invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitan, de ninguna manera, el alcance de la presente invención.

Ejemplos (Generales)

Tal como se utilizan en los ejemplos y preparaciones que aparecen a continuación, los términos y expresiones que se emplean en éstos tienen los significados indicados: "kg" se refiere a kilogramos, "g" se refiere a gramos, "mg" se refiere a miligramos, "µg" se refiere a microgramos, "pg" se refiere a picogramos, "lb" se refiere a libras, "oz" se refiere a onzas, "mol" se refiere a moles, "mmol" se refiere a milimoles, "µmmol" se refiere a micromoles, "nmol" se refiere a nanomoles, "L" se refiere a litros, "mL" o "ml" se refiere a mililitros, "µL" se refiere a microlitros, "gal" se refiere a galones, "°C" se refiere a grados Celsius, "R_f" se refiere a factor de retención, "mp" o "m.p." se refiere a punto de fusión, "desc" se refiere a descomposición, "bp" o "b.p." se refiere a punto de ebullición, "mm de Hg" se refiere a presión en milímetros de mercurio, "cm" se refiere a centímetros, "nm" se refiere a nanómetros, "abs." se refiere a absoluto, "conc." se refiere a concentrado, "c" se refiere a concentración en g/mL, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida, "CDI" se refiere a 1,1'-carbonildiimidazol, "DCM" o "CH₂Cl₂" se refiere a diclorometano, "DCE" se refiere a 1,2-dicloroetano, "HCl" se refiere a ácido clorhídrico, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "PBS" se refiere a solución tamponada con fosfato, "IBMX" se refiere a 3-isobutil-1-metilxantina, "PEG" se refiere a polietilenglicol, "MeOH" se refiere a metanol, "MeNH₂" se refiere a metilamina, "N₂" se refiere a gas nitrógeno, "iPrOH" se refiere a alcohol isopropílico, "Et₂O" se refiere a éter etílico, "LAH" se refiere a hidruro de aluminio y litio, "heptano" se refiere a n-heptano, resina "HMBA-AM" se refiere a resina aminometílica de ácido 4-hidroximetilbenzoico, "PdCl₂(dppf)₂" se refiere a complejo de DCM y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II), "HBTU" se refiere a hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, "DIEA" se refiere a diisopropiletilamina, "CsF" se refiere a fluoruro de cesio, "MeI" se refiere a yoduro de metilo, "AcN," "MeCN" o "CH₃CN" se refiere a acetonitrilo, "TFA" se refiere a ácido

trifluoroacético, "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "NMP" se refiere a 1-metil-2-pirrolidinona, "H₂O" se refiere a agua, "BOC" se refiere a t-butiloxicarbonilo, "salmuera" se refiere a una solución saturada acuosa de cloruro de sodio, "M" se refiere a molar, "mM" se refiere a milimolar, "mM" se refiere a micromolar, "nM" se refiere a nanomolar, "N" se refiere a normal, "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento, "HRMS" se refiere a espectro de masas de alta resolución, "L.O.D." se refiere a pérdida en el secado, "μCi" se refiere a microcurios, "i.p." se refiere a la vía intraperitoneal, "i.v." se refiere a la vía intravenosa, anhid = anhidro; ac = acuoso; min = minuto/s; h = horas; d = días; sat. = saturado; s = singlete; d = doblete; t = triplete; c = cuadruplete; m = multiplete; dd = doblete de dobletes; a = ancho; LC = cromatografía líquida; MS = espectrografía de masas; ESI/MS = ionización de electronebulización/espectrografía de masas; TR = tiempo de retención; M = ión molecular, "~" = aproximadamente.

Las reacciones se realizan, en general, en una atmósfera de nitrógeno. Los disolventes se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan a vacío en un evaporador rotatorio. Los análisis de TLC se realizan en placas de gel de sílice 60 F254 de EM Science, con observación mediante irradiación de UV. La cromatografía de resolución rápida se realiza utilizando cartuchos de gel de sílice precargados de Alltech. Los espectros de ¹H se llevan a cabo a 300 MHz en un espectrómetro Gemini 300 o Varian Mercury 300 con una sonda ASW de 5 mm y usualmente se registran a temperatura ambiente en un disolvente deuterizado, como D₂O, DMSO-D₆ o CDCl₃ a menos que se indique lo contrario. Los valores del desplazamiento químico (δ) se indican en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno.

Los experimentos de Cromatografía Líquida a Alta Presión - Espectrometría de Masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (T_R) y los iones de masas asociados se realizan usando uno de los siguientes métodos.

Los espectros de masas (MS) se registran usando un espectrómetro de masas Micromass. En general, el método utilizado fue ionización por electronebulización positiva, masa de exploración m/z de 100 a 1000. La cromatografía líquida se realizó en un Hewlett Packard 1100 Series Binary Pump & Degasser; Los detectores auxiliares utilizados fueron: detector UV Hewlett Packard Serie 1100, longitud de

34

onda = 220 nm y la temperatura del detector de Dispersión de Luz en Evaporación (ELS) Sedere SEDEX 75 = 46°C, presión de nitrógeno = 4 bar.

LCT: Grad (AcN+0,05% TFA):(H₂O+0.05% TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min). Columna: YMC Jsphere 33x2 4 µM, 1 ml/min

5 MUX: Columna: YMC Jsphere 33x2, 1 ml/min

Grad (AcN+0,05% TFA):(H₂O+0.05% TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3.4 min) a 95:5 (4,4 min).

LCT2: YMC Jsphere 33x2 4 µM, (AcN+0,05%TFA):(H₂O+0,05%TFA) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4.4 min)

10 QU: YMC Jsphere 33x2 1ml/min, (AcN+0,08% ácido fórmico):(H₂O+0,1% ácido fórmico) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min)

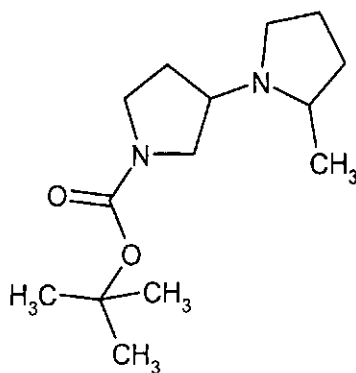
Los siguientes ejemplos describen los procedimientos utilizados para la preparación de diversos materiales de partida empleados en la preparación de los compuestos de esta invención.

15

INTERMEDIOS

Intermedio (i)

Éster terc-butílico de ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



20 A una solución de N-BOC-3-pirrolidinona (4,22g, 22,9 mmol) y 2-metilpirrolina (1,95 g, 22,9 mmol) (la sal HCl se preparó por adición de 22,9 mL de HCl 1 M en éter a la solución en DCM de 2-metilpirrolina, luego se evaporó) en DCE (60 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio lentamente en N₂ a T.A. La solución amarilla lechosa se agitó a T.A. durante una noche. LC/MS - m/z 255 y 199 (base y M-tBu).

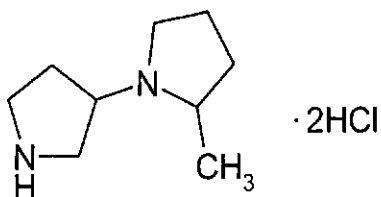
25 La reacción se inactivó con solución acuosa de NaHCO₃ (100 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (5 mLx2), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se

concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con DCM y MeOH al 7,5% en DCM para obtener 5,50 g (rendimiento: 94%) del compuesto del título en forma de un líquido. MS: 255 ($M+H^+$); TLC: 0,5 (10% MeOH en DCM).

5

Intermedio (ii)

Hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



10

Se trató éster terc-butílico de ácido 2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (5,50 g, 21,62 mmol) con 20 mL de HCl 4 M en dioxano a 0°C. La solución se agitó en nitrógeno a T.A durante una noche. La TLC (MeOH al 10% en DCM) no detectó el material de partida. Se pasó N_2 por la solución, agitando. La descarga se pasó por una solución de KOH para absorber el HCl durante 30 min. Los disolventes se eliminaron por evaporación hasta sequedad para obtener el compuesto del título en forma de un material gomoso e higroscópico, 5,3 g (~100 %). Este material se usó sin purificación adicional en las etapas subsiguientes, como se ilustra a continuación. LCMS: T_R = 0,35 minutos, MS: 155 ($M+H$).

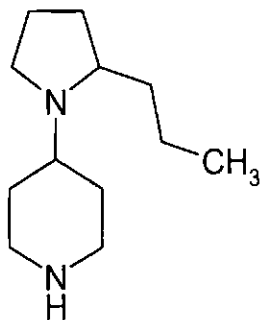
15

^1H NMR (D_2O , 300MHz): δ 4,30 (m), 3,85 (m), 3,76 (s), 3,5 (m), 3,46 (m), 3,32 (m), 2,66 (m), 2,28 (m), 2,10 (m), 1,46 (s. ancho).

20

Intermedio (iii)

4-(2-Propil-pirrolidin-1-il)-piperidina



Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,6 g de la cetona para obtener 1,48 g (94% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido claro.

25

36

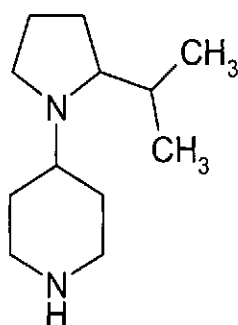
31

LC/MS: TR = 3,42 min.; MS: 197,19 (M+H)

NMR: ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 4,72 (1H, br), 3,28 (1H, d, J = 12,65 Hz), 3,04 (2H, m), 2,86-2,53 (4H, m), 2,05-1,47 (10H, m), 1,47 (3H, m), 0,93 (3H, m)

Intermedio (iv)

4-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidina



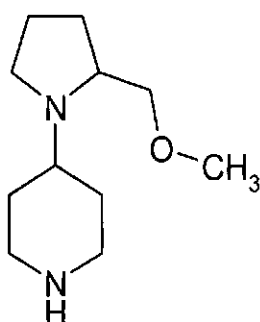
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,6 g de la cetona para obtener 1,57 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido claro.

LC/MS: TR = 3,69 min.; MS: 197,19 (M+H)

NMR: ^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 5,77 (1H, ancho), 3,35 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,84-2,46 (4H, m), 2,05-1,46 (10H, m), 0,86 (6H, dt, J = 10,40, 6,05 Hz)

Intermedio (v)

4-(2-Metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidina



Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreto de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,6 g de la cetona para obtener 1,40 g (89% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

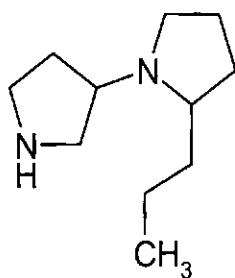
LC/MS: 199 (M+H)

Intermedio (vi)

2-Propil-[1,3']bipirrolidinilo

37

32



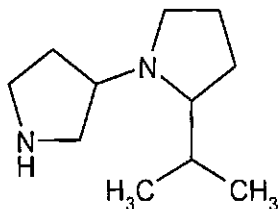
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreuro de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,48 g de la cetona para obtener 1,46 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

LC/MS: TR = 3,64 min.; MS: 183,18 (M+H)

NMR: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,39 (1H, m), 3,17 (1H, m), 2,94 (3H, m), 2,69-2,40 (4H, m), 2,13-1,10 (10H, m), 0,92 (3H, m)

Intermedio (vii)

2-Isopropil-[1,3']bipirrolidinilo



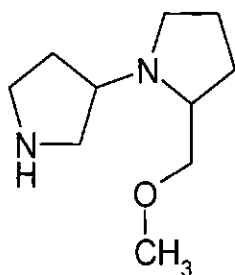
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreuro de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,48 g de la cetona para obtener 1,46 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

LC/MS: TR = 0,45 min.; MS: 183,19 (M+H)

NMR: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,39 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,05-2,74 (3H, m), 2,69-2,36 (3H, m), 2,10-1,69 (3H, m), 1,63 (4H, m), 0,84 (6H, m)

Intermedio (viii)

2-Metoximetil-[1,3']bipirrolidinilo



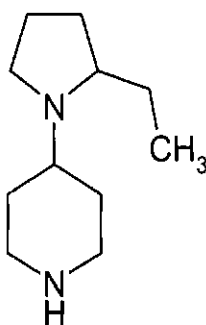
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreuro de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 1,48 g de la cetona para obtener 1,47 g (100% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

5 LC/MS: TR = 0,42 min.; MS: 185,16 (M+H)

NMR: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,38 (6H, m), 3,21 (2H, m), 3,06-2,40 (6H, m), 2,14-1,57 (5H, m)

Intermedio (ix)

4-(2-Etil-pirrolidin-1-il)-piperidina



10

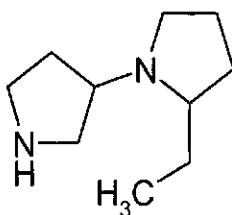
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreuro de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 912 mg de la cetona para obtener 800 mg (96% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

15 LC/MS: TR = 3,57 min.; MS: 183,18 (M+H)

NMR: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,19-2,76 (4H, m), 2,57 (4H, m), 2,15-1,20 (10H, m), 1,19 (1H, m), 0,86 (3H, t, $J = 7,51$ Hz)

Intermedio (x)

2-Etil-[1,3']bipirrolidinilo



20

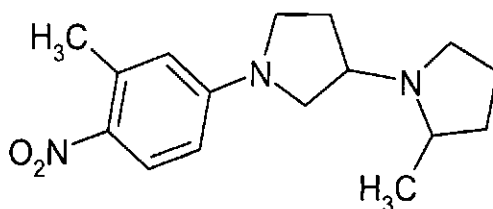
Este intermedio se sintetiza esencialmente de la misma manera que se describió en la síntesis de hidrocloreuro de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo a partir de 848 mg de la cetona para obtener 750 mg (97% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite claro.

25 LC/MS: TR = 3,64 min.; MS: 169,16 (M+H)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ :3,11-2,29 (8H, m), 2,19-1,11 (9H, m), 0,87 (3H, t, $J = 7,51$ Hz)

Intermedio (xi)

2-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo

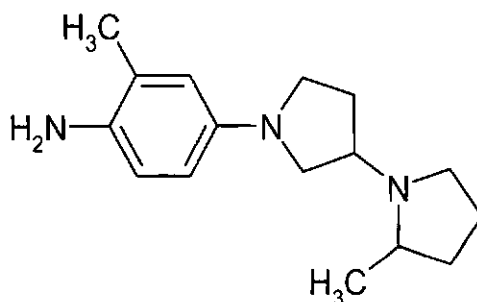


El hidrocloreuro de 2-metil-[1,3']bipirrolidinilo (Intermedio (ii) obtenido anteriormente, 5,3 g, 21,6 mmol, 1,12 equiv.) se disolvió en DMSO anhidro (30 mL). A esta solución se le añadió 5-fluoro-2-nitrotolueno (3,00 g, 18,78 mmol, 1 equiv.), seguido de carbonato de potasio en polvo (8,9 g, 65 mmol). La suspensión se calentó en un baño de aceite hasta 85°C durante 4h, momento en que se consumió el material de partida según lo determinado por TLC (MeOH al 5% en DCM) y LC/MS. A la suspensión se le añadieron 20 ml de agua y 50 ml de DCM. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 ml x 2). Los extractos DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (20 mL) y salmuera (15 mLx2), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 5% en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo tras el secado, 5,47 g (100%). MS: 290 ($\text{M}+\text{H}^+$).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9Hz, 1H), 6,36 (d. ancho, 9 Hz, 1H), 6,28 (bs, 1H), 3,4-3,2 (m, 5H), 3,00-2,78 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,7-2,2 (m, 6H), 1,5 (m, 1H), 1,06 (m, 3H).

Intermedio (xii)

4-(2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina

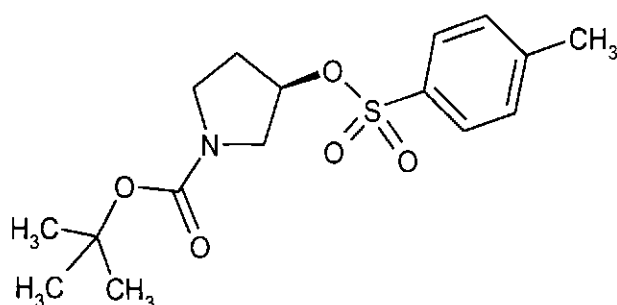


Se desaireó una solución de 2-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo (Intermedio (iii) obtenido anteriormente, 2,23 g, 7,7 mmol) en MeOH y se introdujo

nitrógeno. A esta solución se le añadió Pd-C (10%). Esta mezcla se agitó en atmósfera de H₂ a T.A. durante 8h. La TLC (MeOH al 10% en DCM) y la LC/MS demostraron que la reacción se había completado. La mezcla se pasó por una almohadilla Celite y se enjuagó con metanol. El filtrado se concentró a sequedad y se secó adicionalmente en alto vacío para proporcionar un líquido pardo-rojizo después de secar en alto vacío para obtener el compuesto del título en forma de un líquido negro gomoso, 1,73 g (86%). Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional y se conservó. MS: 260 (M+H⁺).

Intermedio (xiii)

Éster terc-butilico de ácido (R)-3-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxílico



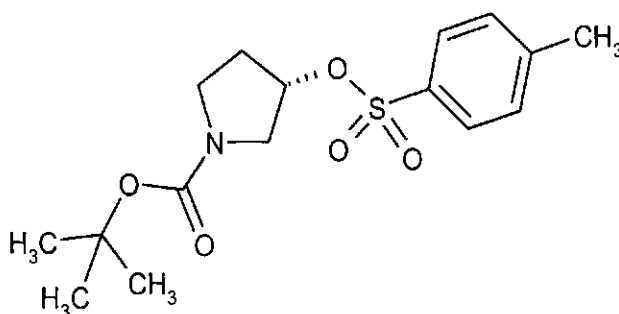
A un matraz de fondo redondo de 2L equipado con una varilla agitadora mecánica y un embudo de adición de 250 ml se le añadieron cloruro de p-tosilo (58g, 305 mmol, 1,5 eq) y 600 ml de DCM anhidro. La solución se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadieron Et₃N (65 ml) y DMAP (2,65g). Se añadió lentamente una solución de (R)-3-(-)-N-Boc-hidroxi pirrolidina (38g, 203 mmol, 1,0eq) en 200 ml de DCM. Se permitió que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante una noche. La TLC demostró que la reacción se había completado. El producto tuvo un valor R_f de 0,3 (TLC revelada en DCM). La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió trisamina soportada por polímero (32g) y se agitó durante 30 min. Se filtró la perla de trisamina y se enjuagó con 300~400 mL de DCM. La solución orgánica se lavó con 200 mL de solución de H₃PO₄ (1M), seguida de solución saturada de NaHCO₃ (200 mL) y salmuera (200 mL). La fase orgánica se secó sobre K₂CO₃. Después de concentrar, el producto bruto se purificó con un cartucho de gel de sílice de 750g (DCM hasta MeOH al 5% en DCM) para dar el compuesto del título en forma de un aceite beis (52g, 75%).

MS: 363 (M+Na⁺); TLC (DCM) R_f = 0,3.

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz), δ (ppm): 7,80 (d, 9,0Hz, 2H), 7,35 (d, 7,8Hz, 2H), 5,04 (s, ancho, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s. ancho, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Intermedio (xiv)

Éster terc-butílico de ácido (S)-3-(tolueno-4-sulfonilo)-pirrolidina-1-carboxílico



Se cargó un matraz de fondo redondo con 80 mL de DCM anhidro. El
5 disolvente se evacuó y se purgó con nitrógeno. A este disolvente se le añadió (3S)-
1-BOC-3-pirrolidinol (obtenido de Astatech), (16,32 g, 33,8 mmol), DMAP (0,4g). La
solución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta solución se le añadió una
solución de cloruro de p-tolueno-sulfonilo (9,67 g, 50,87 mmol, 1,5 equiv.) en 20 mL
de DCM. Se eliminó el baño de agua con hielo y la solución se agitó en nitrógeno
10 durante una noche. La TLC (MeOH al 5% en DCM para material de partida,
visualización I2; DCM para producto, UV) demostró que la reacción se había
completado. La reacción se inactivó por adición de amina soportada por polímero
(4,5 g), se agitó 30 min, se añadieron 50 mL de DCM y se filtró. La almohadilla de
filtración se lavó con DCM. Se lavó la capa orgánica con H₃PO₄ (1M, 2 x 50mL),
15 seguida de NaHCO₃ (50 mL, salmuera (50 mL), se secó (K₂CO₃), se filtró y se
concentró hasta un líquido. Esto se purificó en una columna de gel de sílice de 110
g en Analogix, usando MeOH al 0-2% en DCM para obtener el producto puro, 8,82 g
(77% de rendimiento).

TLC (DCM) R_f = 0,3. LC: TR = 3,55 min, 100% puro en base al ión total, MS: 363
20 (M+Na); 342, 327, 286 (base).

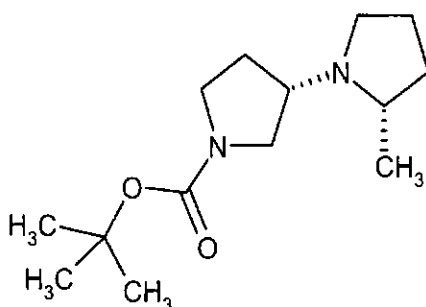
¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,81 (d, 8,7Hz, 2H), 7,37 (d, 8,7Hz, 2H), 5,04 (s,
ancho, 1H), 3,45 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Intermedio (xv)

Éster terc-butílico de ácido (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

42

37



El tosílato (52g, 0,15mol, 1,0eq), (2S)-2-metil pirrolidina (25,2g, 0,3 mol, 2,0eq), CH₃CN anhidro (500ml) y K₂CO₃ en polvo seco (50g, 36 mmol, 2,4eq) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 2L equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo. La suspensión resultante se agitó a 75°C durante 20 horas. El bloque de calentamiento se fijó a 88°C.

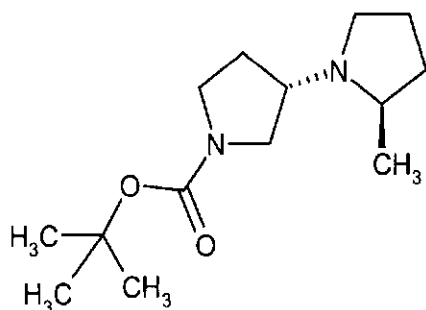
La LC/MS demostró una pequeña cantidad de material de partida a m/z 363. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se sometió a reparto entre 200 ml de agua y 400 ml de DCM. La capa acuosa se lavó dos veces con 50 ml de DCM. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con 150 mL de solución saturada de NaHCO₃, 150 mL de salmuera y se secaron sobre K₂CO₃. El bruto se purificó por columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 5-10% en DCM. El producto todavía tenía una leve absorción de UV a 254 nm y 280 nm. Se obtuvo un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 24,5g (64%).

LCMS: T_R = 1,27 minutos, MS: 255 (M+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2Hz, 3H).

Intermedio (xvi)

Éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-

B

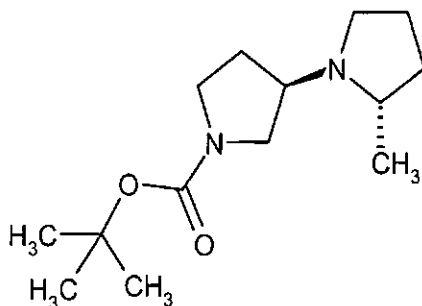
pirrolidina-1-carboxílico con R-(-)-2-metilpiperindina (obtenida de Advanced Asymmetrics). LCMS: T_R = 1,05 minutos, MS: 255 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (s. ancho, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0Hz, 3H).

5

Intermedio (xvii)

Éster terc-butílico de ácido (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico



10

Se disolvieron éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (6,82 g, 19,97 mmol, 1 equiv.) y S-(+)-2-metil-piperindina (obtenidos de Advanced Asymmetrics), (3,40 g, 40 mmol, 2 equiv.) en CH_3CN anhidro (65 mL). A esta solución incolora se le añadió K_2CO_3 en polvo (polvo, 325 mess, 98+%, 6,10g, 44,2 mmol, 2,2 equiv.) a T.A. La suspensión se calentó agitando en nitrógeno en un baño de aceite mantenido a 80°C durante 24h. La TLC (MeOH al 3% en DCM para material de partida, MeOH al 7,5% en DCM para producto) demostró que el material de partida se había consumido casi por completo. La LC/MS demostró una cantidad muy pequeña de material de partida a m/z 363.

15

20

La suspensión se concentró hasta sequedad. El residuo se absorbió en agua (25 ml) y DCM (80 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 ml x 2). Los extractos DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (70 g) en Analogix, se eluyó con MeOH en DCM (0 a 7,5%) para obtener 4,08g (80,3%) del compuesto del título en forma de un material gomoso. LCMS: T_R = 1,14 minutos, MS: 255 (M+H).

25

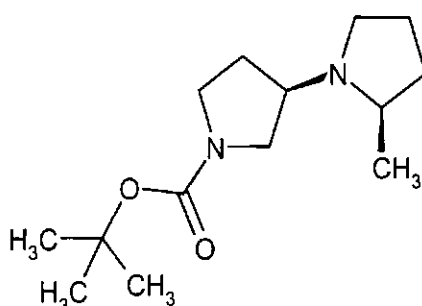
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,30 (m, 1H), 3,14 (s. ancho, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,10 (d, 6,0Hz, 3H).

Intermedio (xviii)

Éster terc-butílico de ácido (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico

24

39

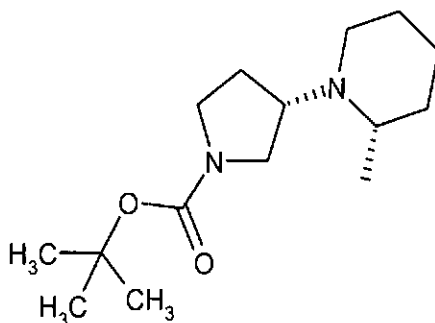


Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 3-(3S)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico y R-(-)-2-metilpiperindina (obtenida de Advanced Asymmetrics). LCMS: T_R = 1,09 minutos, MS: 255 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 3,15 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,96-1,67 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (d, 6,2Hz, 3H).

Intermedio (xix)

Éster terc-butílico de ácido (S)-3-((S)-2-metil-piperidin-1-il)-pirrolidina-1-carboxílico

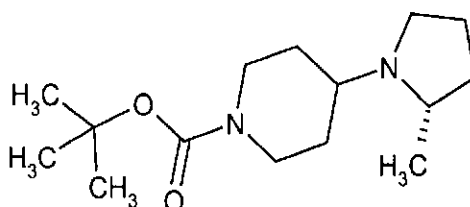


Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 3-(3R)-(tolueno-4-sulfoniloxi)-pirrolidina-1-carboxílico (5 g) con (S)-2-Metil-piperidina para obtener 1,50g (38% de rendimiento) del producto en forma de un aceite beis.

LC/MS: T_R = 1,95 minutos. MS: 269.

Intermedio (xx)

Éster terc-butílico de ácido 4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidina-1-carboxílico



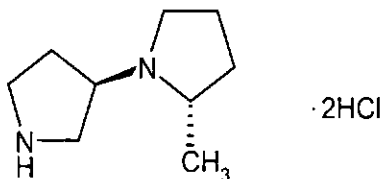
45

Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente igual al intermedio éster terc-butílico de ácido (2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico, condensando éster terc-butílico de ácido 4-(Tolueno-4-sulfonilo)-piperidina-1-carboxílico con (S)-(-)-2-metilpiperindina para obtener 2,60 g (97% de rendimiento) del producto en forma de un aceite amarillo pálido.

LC/MS: T_R = 2,13 minutos. MS: 269.

Intermedio (xxi)

Dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo

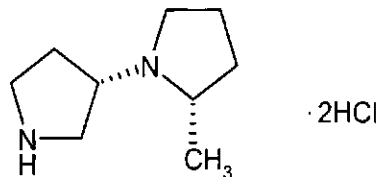


Se trató éster terc-butílico de ácido 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico (7,91 g, 31,14 mmol) con 28,8 mL de HCl en dioxano a 0°C. La solución se agitó en nitrógeno a T.A durante una noche. Tanto la TLC (MeOH al 10% en DCM) como LC/MS no detectaron el material de partida. Se pasó N_2 por la solución, agitando. La descarga se pasó por una solución de KOH para absorber el HCl durante 1h. Se eliminó el disolvente por evaporación hasta sequedad para obtener el compuesto del título en forma de una goma muy espesa e higroscópica (sal 2HCl, hidratada - Composición exacta desconocida), 8,07 g (~100 %). MS: 155 (M+H).

^1H NMR: (D_2O , 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s. ancho, 1H), 9,1 (s. ancho, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz, 3H).

Intermedio (xxii)

Dihidrocloruro de (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



Éster terc-butílico de ácido (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-carboxílico (24,5g) en 30 ml de 1,4-dioxano seco. Se añadió solución de HCl (85ml, 4M en dioxano) a 0°C, y se dejó agitar a temperatura ambiente. Apareció una goma de color pardo después de aproximadamente 20 minutos. Después de 4 h, se completó la reacción. Se pasó N_2 por el matraz agitando durante 1 hora. La descarga se

yb

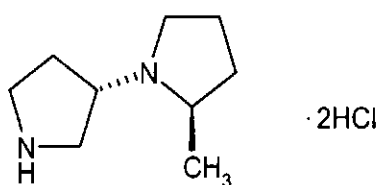
pasó por una solución de KOH para absorber el HCl. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 29g de una goma beis higroscópica.

LCMS: $T_R = 0,37$ minutos, MS: 155 (M+H).

^1H NMR: (D_2O , 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s. ancho, 1H), 9,1 (s. ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz, 3H)

Intermedio (xxiii)

Dihidrocloruro de (2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



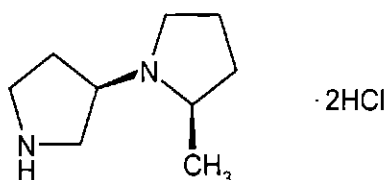
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo por hidrólisis ácida de éster terc-butílico de ácido 2(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

MS: 155 (M+H).

^1H NMR: (D_2O , 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s. ancho, 1H), 9,1 (s. ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz, 3H).

Intermedio (xxiv)

Hidrocloruro de (2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo



Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo, por hidrólisis ácida de éster terc-butílico de ácido 2-(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-carboxílico.

MS: 155 (M+H).

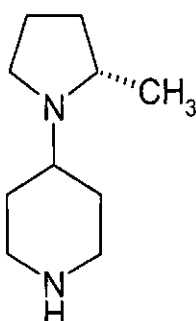
^1H NMR: (D_2O , 300 MHz), δ (ppm): 11,6 (s. ancho, 1H), 9,1 (s. ancho, 1H) 4,12 (m, 1H) 3,5, (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 3H), 2,4-2,1 (m, 4H), 2,4(m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,4(d, 6,0 Hz, 3H)

Intermedio (xxv)

4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidina

47

42



Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo por hidrólisis ácida de BOC-4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidina que se sintetizó por condensación de

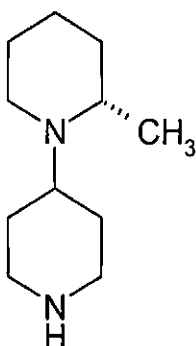
5 tosilato con (S)-(-)-2-metilpirrolidina para obtener 1,28 g (95% de rendimiento) del producto en forma de un aceite claro.

LC/MS: 3,6 min.; MS: 169,17 (M+H)

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 3,12 (2H, m), 2,88 (2H, m), 2,59 (4H, m), 2,02-1,59 (6H, m), 1,59-1,31 (3H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,05 Hz)

Intermedio (xxvi)

(S)-2-Metil-[1,4']bipiperidinilo



Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio dihidrocloruro de (2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo por hidrólisis ácida de BOC-(S)-2-Metil-[1,4']bipiperidinilo, que se sintetizó por condensación del

15 correspondiente tosilato con (S)-(-)-2-metilpiperindina para obtener 1,37 g (94% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite claro.

LC/MS: TR = 3,82 min.; MS: 183 (M+H)

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ (ppm): 3,11 (2H, m), 2,86 (2H, m), 2,58 (4H, m), 2,17 (1H, m), 1,91 (1H, m) 1,66 (5H, m), 1,51-1,20 (4H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,23 Hz)

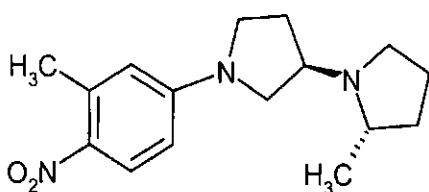
Intermedio (xxvii)

(2S,3'R)-2-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3']bipirrolidinilo

20

48

43



Se disolvió 2(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo (0,23 g, 1,2 mmol) en DMSO anhidro (5 mL) en un matraz. A esta solución se le añadió 5-fluoro-2-nitrotolueno (223 mg, 1,44 mmol), seguido de carbonato de potasio en polvo anhidro (662 mg, 4,8 mmol). La suspensión se calentó en un baño de aceite hasta 85°C durante 4h, momento en que se consumió el material de partida según lo determinado por TLC (MeOH al 5% en DCM) y LC/MS. MS: 290 (pico base).

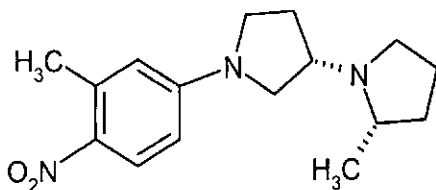
A la suspensión se le añadieron 2 ml de agua y 5 ml de DCM. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (10 ml x 2). Los extractos DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (5 mL) y salmuera (5 mLx2), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice, se eluyó con MeOH al 5% en DCM para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo tras el secado, 5,47g (100%). LCMS: $T_R = 1,38$ minutos, MS: 290 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9,1Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,4 Hz, 1H), 3,654(m, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,99 (dt, 3,7Hz, 8,8Hz,1H), 2,84 (sextete, 6,6Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (c, 8,1Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2Hz, 3H).

Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: Isocrático 100% isopropanol con IPAmina al 0,5% 5ml/min presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: $T_R = 10,92$ min; ee 99%

Intermedio (xxviii)

2-(2S)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo



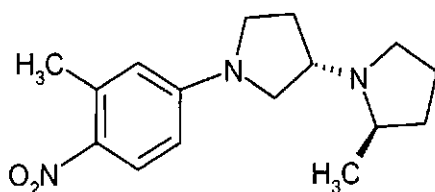
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al de arriba, condensando 2(2S)-metil-[1,3'(3S)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. LCMS: $T_R = 1,43$ minutos, MS: 290 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9,2Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,2 Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 3,00-2,78 (dt, 3,5Hz, 8,8Hz, 2H), , 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) 1,45 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2Hz, 3H).

5 Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: Isocrático 100% isopropanol con IPamina al 0,5% 5ml/min presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados utilizados fueron los siguientes: TR = 8,16 min; ee 100%.

Intermedio (xxix)

2-(2R)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo



10

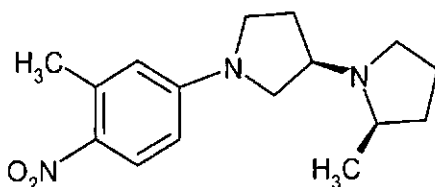
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al de arriba, condensando 2(2R)-metil-[1,3'(3S)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. LCMS: T_R = 1,41 minutos, MS: 290 (M+H).

15 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9,1Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,4 Hz, 1H), 3,654(m, 2H), 3,37 (m, 3H), 2,99 (dt, 3,7Hz, 8,8Hz, 1H), 2,84 (sextete, 6,6Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,56 (c, 8,1Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 2,11 (m, 2H) 1,87 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2Hz, 3H).

20 Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: Isocrático 100% isopropanol con IPamina al 0,5% 5ml/min presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados utilizados fueron los siguientes: TR = 11,93 min; ee 100%.

Intermedio (xxx)

2-(2R)-Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo



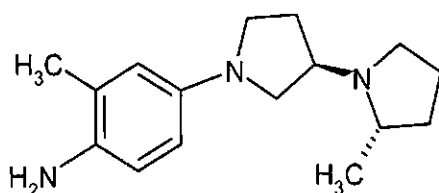
25 Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al de arriba, condensando 2(2R)-metil-[1,3'(3R)]bipirrolidinilo y 5-fluoro-2-nitrotolueno. LCMS: T_R = 1,43 minutos, MS: 290 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8,10 (d, 9,2Hz, 1H), 6,36 (dd, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,28 (d, 2,2 Hz, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 3H), 3,00-2,78 (dt, 3,5Hz, 8,8Hz, 2H), , 2,79 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,56 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) 1,45 (m, 1H), 1,08 (d, 6,2Hz, 3H).

Las condiciones de HPLC quiral analítica utilizadas fueron las siguientes: Isocrático 100% isopropanol con IPamina al 0,5% 5ml/min presión de salida 150 bar, 200 nM. Los resultados utilizados fueron los siguientes: TR = 8,95 min; ee 100%.

Intermedio (xxxi)

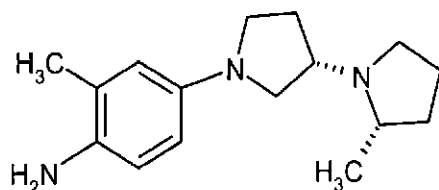
2-Metil-4-(2-(2S)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina



Se desaireó una solución de 2-(2S)-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo (2,02 g, 6,98 mmol) en MeOH (40 mL) y se introdujo nitrógeno. A esta solución se le añadió Pd-C (10%, 0,2 g). Esta mezcla se agitó en atmósfera de H_2 a T.A. durante 4h. La TLC (MeOH al 10% en DCM) y la LC/MS demostraron que la reacción se había completado y se detectó el producto por MS a 261. La mezcla se pasó por una almohadilla Celite y se enjuagó con metanol. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se secó adicionalmente para proveer el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo rojizo tras el secado en alto vacío, 1,81 g (100%). LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Rf.

Intermedio (xxxii)

2-Metil-4-(2-(2S)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina



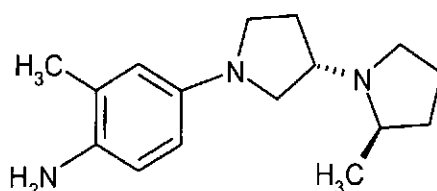
Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio (xxiii) por hidrogenación de 2-(2S)Metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo. LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): 0,3 Rf.

Intermedio (xxxiii)

2-Metil-4-(2-(2R)-metil-[1,3'(3'S)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina

52

46

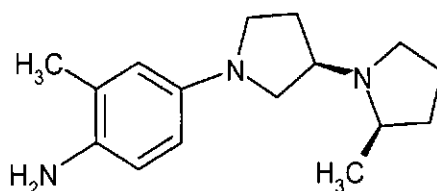


Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio (xxiii) por hidrogenación de 2-(2R)-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'S)]bipirrolidinilo. LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): $R_f = 0,3$.

5

Intermedio (xxxiv)

2-Metil-4-(2(2R)-metil-[1,3'(3'R)]bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina

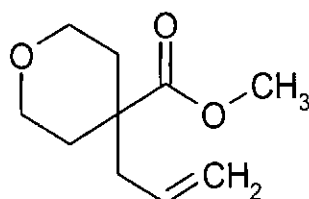


Se preparó el compuesto del título en un modo prácticamente idéntico al intermedio (xxiii) por hidrogenación de 2-(2R)-metil-1'-(3-metil-4-nitro-fenil)-[1,3'(3'R)]bipirrolidinilo. LC/MS: 260, TLC (MeOH al 10% en DCM): $R_f = 0,3$.

10

Intermedio (xxxv)

Éster metílico de ácido 4-alil-tetrahydro-piran-4-carboxílico



En un matraz con fondo redondo de 250 ml se pesaron 6,1g (60 mmol) de diisopropilamina y se disolvieron en THF (100 mL). Esta solución se enfrió hasta -78°C. A esto se le añadieron 37,5 mL de butil-litio 1,6M en hexano, se agitó durante 15 min, se calentó hasta 0°C durante 20 min y se volvió a enfriar hasta -78°C.

15

A esto se le añadió éster metílico de ácido tetrahydro-piran-4-carboxílico (7,2g, 50 mmol) en THF (10 mL). Prácticamente no hubo cambio de color (un poco claro). Esto se agitó a -78°C durante 45 min. Luego se añadió con cánula una mezcla de 5g de HMPA y 10,92 g de yoduro de alilo. Cuando ya se había completado 90% de la adición, se formó súbitamente un precipitado blanco. Esta mezcla se agitó a -78°C durante 20 min, luego se eliminó el baño de hielo seco y se siguió agitando para permitir que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente durante 30 min. Cuando se disolvió el precipitado, la mezcla de reacción se vertió en agua

20

25

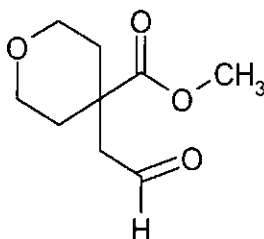
con hielo (100 mL) y éter (50 mL). Las dos capas se separaron; la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 8,75 g (95% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un líquido amarillo.

5 LCMS T_R = 2,70 min.; MS 185 (M + H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 5,55 (m, 1H), 5,02 (m, 2H), 3,85 (dt, 3,9Hz, 12,0Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (dt, 2,4Hz, 11,4Hz, 2H), 2,30 (d, 7,5Hz, 2H), 2,09 (m 2H), 1,54 (m, 2H).

Intermedio (xxxvi)

10 Éster metílico de ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico



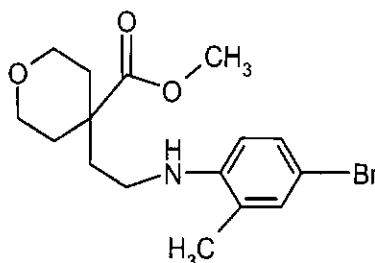
Se disolvió éster metílico de ácido 4-alil-tetrahidro-piran-4-carboxílico (11g, 59,78 mmol) en iPrOH (300 mL). A esto se le añadió una solución acuosa de NaIO₄ (28 g, 130,4 mmol, 2,18 equiv.) en agua (300 mL), seguida de la adición de OsO₄ (50 mg, cristales, en una porción) a T.A. La solución se agitó con un agitador mecánico a TA (baño de agua). Después de 30 min, se formó un producto turbio y lechoso. Se siguió agitando durante 4 h. La TLC (MeOH al 1% en DCM y MeOH al 5% en DCM) no detectó material de partida. Se tomó una alícuota y se disolvió en CDCl₃ para realizar la NMR, no hubo pico de alqueno en la muestra. Se consideró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con EtOAc (5 x 50 ml). Se añadió más agua para disolver el sólido, lo que proporcionó una solución clara. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron hasta sequedad para obtener un líquido. Se sometió el líquido a una destilación con presión reducida para eliminar el isopropanol. El líquido restante se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g, se eluyó con MeOH en DCM: 0% 0-5 min; 5-10% 5-25 min. 10-12% 25-60 min. Nota: el producto no se activa con UV. Se empleó visualización con anisaldehído. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron para proveer un líquido 6,6 g (60% de rendimiento) del compuesto del título.

LCMS: TR = 1,26 min.; MS: 187(M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 9,68 (s, 1H), 3,85 (dt, 3,9Hz, 12,0Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44 (dt, 2,4Hz, 11,4Hz, 2H), 2,30 (d, 7,5Hz, 2H), 2,09 (m 2H), 1,54 (m, 2H).

Intermedio (xxxvii)

5 Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



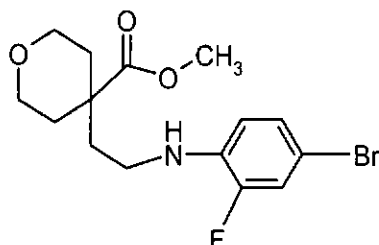
Se disolvió 2-metil-4-bromo-anilina (1,20g, 6,45 mmol) en DCE (30 mL); a esta solución se le transfirió una solución de éster metílico de ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,20 g, 6,44 mmol en DCE (30 mL). El matraz se sumergió en un baño de agua a TA. A esta solución clara se le añadió luego ácido acético (1,2 g, 20 mmol, 3,1 equiv), seguido de la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en polvo (24,1 g, 19,3 mmol, 3 equiv. en 2 porciones bajo N_2 a TA. La suspensión lechosa, amarillenta se agitó a TA durante una noche. La LC/MS demostró m/z 356/358 a $t =$ 10 3,955 min. junto con una pequeña cantidad de material de partida de anilina a 2,078 (186/188). No se detectó producto di-alquilado (MW 526,47). La TLC (5% de MeOH en DCM) no mostró aldehído como material de partida, sino anilina. La reacción se diluyó con DCM (30 mL), se enfrió hasta un baño de agua con hielo y se inactivó con una solución acuosa de 10 mL de NH_4OH conc. (7,45M) en 30 mL de agua. (2 M de 15 NH_4OH). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 ml x 2). Los extractos DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g (0-5% B: 0-4 min; 5-15% B 4-13 min; 20% B: 13-25 min (B es MeOH al 10% en 20 DCM) para obtener 2,00g (87%) del compuesto del título en forma de un aceite.

LCMS: TR = 3,29 min.; MS: 356 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,20 (dd, 2,3Hz, 8,4Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,42 (d, 8,4Hz, 1H), 3,86 (dt, 3,6Hz, 11,7Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,51 (dt, 2,4Hz, 11,4Hz, 3H), 3,12 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,91 (t, 7,5Hz, 3H), 1,58 (m, 2H).

Intermedio (xxxviii)

Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

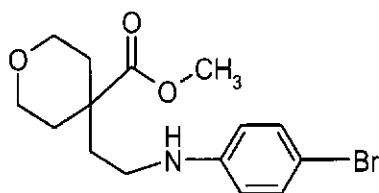


Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,4 g (85% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color tostado.

LCMS: TR = 1,05 min.; MS: 360 (M+H)

Intermedio (xxxix)

Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

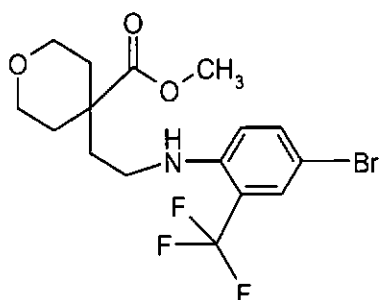


Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,32 g (85% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color tostado.

LCMS: TR = 1,0 min.; MS: 342 (M+H)

Intermedio (xxxx)

Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-trifluorometil-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



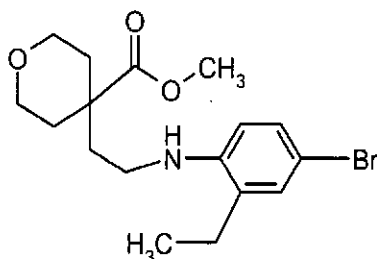
Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,66 g (89% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color pardo.

55

LCMS: TR = 1,12 min.; MS: 410 (M+H)

Intermedio (xxxxi)

Éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-etil-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

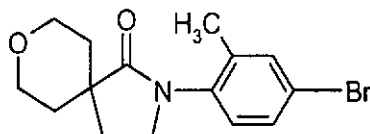


Este intermedio se sintetiza esencialmente en la misma forma que se describió anteriormente, a partir de 850 g del aldehído para obtener 1,39 g (82% de rendimiento) del producto del título en forma de un aceite de color pardo.

LCMS: TR = 1,10 min.; MS: 370 (M+H)

Intermedio (xxxxii)

2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



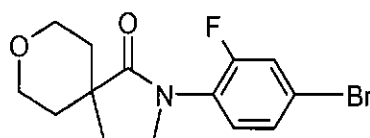
A una solución clara de éster metílico de ácido 4-[2-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-etil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (2g, 5,6 mmol) en THF (80 mL) se le añadió una solución de t-butóxido de potasio (1M en THF), 2,5 mL (2,5 mmol, 0,45 equiv.) a TA (baño de agua a TA). La solución clara se tornó algo turbia. Después de 30 min, la TLC (MeOH al 5% en DCM) demostró que la reacción se había completado (de punto a punto), la LC/MS detectó el pico de producto de 324/326 (t 3,267 min). La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, se diluyó con 100 mL de DCM y se inactivó con 20 mL de agua. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera y se concentraron en un evaporador rotatorio para proveer 1,79g (98% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido blanco.

LCMS: TR = 3,27 min.; MS: 324 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7,42 (d, 2,1Hz, 1H), 7,36 (dd, 2,1Hz, 8,4Hz, 1H), 7,00 (d, 8,4Hz, 1H), 4,06 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,61 (m, 4H), 2,21 (t, 6,9Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,51 (m, 2H).

Intermedio (xxxxiii)

2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



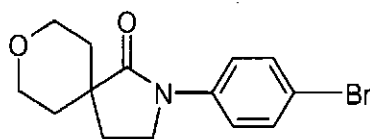
Este intermedio se sintetiza del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,40 g del éster para obtener 590 mg (46% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

LCMS: TR = 3,25 min.; MS: 328 (M+H).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,34 (3H, m), 4,03 (2H, dt, $J = 11,73, 4,22$ Hz), 3,76 (2H, t, $J = 6,96$ Hz), 3,60 (2H, m), 2,19 (2H, t, $J = 6,96$ Hz), 2,08 (2H, m), 1,51 (2H, d, $J = 13,56$ Hz).

Intermedio (xxxxiv)

2-(4-Bromo-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



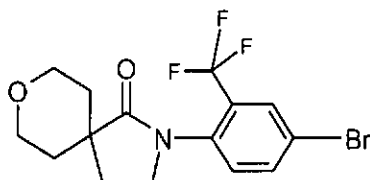
Este intermedio se sintetiza esencialmente del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,32 g del éster para obtener 760 mg (63% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

LCMS: TR = 3,42 min.; MS: 310 (M+H).

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,46 (2H, m), 7,57 (2H, m), 4,03 (2H, dt, $J = 11,73, 4,22$ Hz), 3,78 (2H, t, $J = 6,78$ Hz), 3,58 (2H, td, $J = 10,81, 2,57$ Hz), 2,17 (2H, t, $J = 6,96$ Hz), 2,08 (2H, m), 1,46 (2H, d, $J = 13,56$ Hz).

Intermedio (xxxxv)

2-(4-Bromo-2-trifluorometil-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Este intermedio se sintetiza esencialmente del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,66 g del éster para obtener 840 mg (55% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

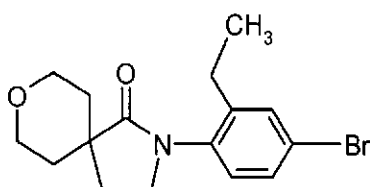
LCMS: TR = 3,45 min.; MS: 378 (M+H).

SA

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,87 (1H, d, J = 2,20 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8,43, 1,83 Hz) 7,15 (1H, d, J = 8,43 Hz), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,40 Hz), 3,63 (4H, m), 2,22 (2H, t, J = 6,96 Hz), 2,08 (2H, m), 1,51 (2H, d, J = 13,75 Hz).

Intermedio (xxxxvi)

2-(4-Bromo-2-etil-fenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Intermedio (xxxxvii)

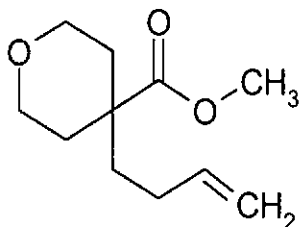
Este intermedio se sintetiza esencialmente del mismo modo que se describió anteriormente, a partir de 1,39 g del éster para obtener 560 mg (55% de rendimiento) del producto del título en forma de un sólido tostado.

MS: 338.08 (M+H).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,45 (1H, d, J = 2,20 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,43, 2,20 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,43 Hz), 4,04 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,62 (4H, m), 2,51 (2H, c, J = 7,51 Hz), 2,21 (2H, t, J = 6,96 Hz), 1,49 (2H, d, 13,38 Hz), 1,20 (3H, t, J = 7,51 Hz).

Intermedio (xxxxviii)

Éster metílico de ácido 4-but-3-enil-tetrahidro-piran-4-carboxílico



En un matraz con fondo redondo de 250 ml se pesaron 6,1g (60 mmol) de diisopropilamina y se disolvieron en THF. Esta solución se enfrió hasta -78°C . A esto se le añadieron 24 mL de butil-litio 2M en hexano y se agitó durante 15 min, se calentó hasta 0°C durante 20 min y se volvió a enfriar hasta -78°C . A esto se le añadió éster metílico de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (7,2g, 50 mmol) en THF (10 mL). Prácticamente no hubo cambio de color (un poco claro). Esto se agitó a -78°C durante 45 min. Luego se añadió con cánula una mezcla de 5g de HMPA y bromo-buteno (8,78g, 65 mmol) a -78°C . No se observó ningún cambio. Se añadió aproximadamente la mitad y se eliminó el baño de acetona y hielo. Cuando la

adición se había completado, se sumergió el matraz en un baño de agua con hielo y se agitó durante 20 min; luego a TA durante 2h. La TLC (EtOAc/Heptano 1:1, visualización con paraldehído) demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (100 ml) y éter (50 ml). Las dos

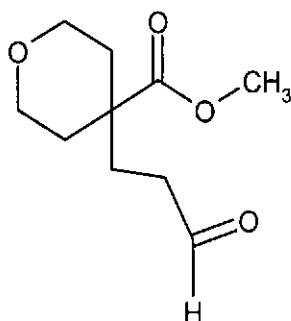
5 capas se separaron; la capa acuosa se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 10,4 g (87%) del producto del título en forma de un líquido levemente amarillo. El material es lo suficientemente puro como para usarse en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 LCMS: TR = 3,07 min.; MS: 199 (M+H).

NMR (CDCl₃, 300MHz) δ : 5,78 (ddt, 8,4Hz, 11,7Hz, 6,6 Hz, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,90 (dt, 3,9Hz, 11,7Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (dt, 2,6Hz, 11,7Hz, 2H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,58 (m, 4H).

Intermedio (xxxxix)

15 Éster metílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico



Se disolvió éster metílico de ácido 4-but-3-enil-tetrahydro-piran-4-carboxílico (6 g, 30 mmol) en iPrOH (150 mL). A esto se le añadió una solución acuosa de NaIO₄ (14 g, 65,2 mmol, 2,18 equiv.) en agua (150 mL), seguida de la adición de OsO₄ (25 mg, cristales, en una porción) a T.A. La solución se agitó con un agitador mecánico a TA (baño de agua). Después de 30 min, se formó un producto turbio y lechoso. Se siguió agitando durante 4 h. La TLC (MeOH al 1% en DCM y MeOH al 5% en DCM) no detectó material de partida. Se tomó una alícuota y se disolvió en CDCl₃ para realizar la NMR, no hubo pico de alqueno en la muestra. Se consideró que la

25 reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (200 ml) y EtOAc (200 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con EtOAc (5 x 50 ml). Se añadió más agua para disolver el sólido, lo que proporcionó una solución clara. Los extractos combinados se lavaron con salmuera

59

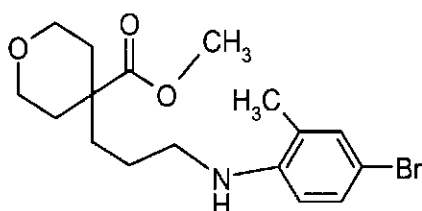
y se concentraron hasta sequedad para obtener un líquido. Se sometió el líquido a destilación reducida para eliminar el isopropanol. El líquido restante se purificó en una columna de gel de sílice de 50 g, se eluyó con EtOAc al 50% en heptano. Nota: el producto no se activa con UV. Se empleó visualización con anisaldehído. Las fracciones de producto se recogieron y concentraron para proveer 5,62 g (94% de

LCMS: TR = 2,10 min.; MS: 201 (M+H).

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 9,74 m, 1H), 3,86 (dt, 3,6Hz, 11,7Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (dt, 2,3Hz, 11,7Hz, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Intermedio (D)

Éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico



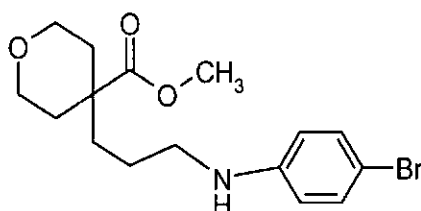
Se disolvió 2-metil-4-bromo-anilina (930 mg, 5 mmol) en DCE (50 mL); a esta solución se la transfirió a una solución de éster metílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (1,0 g, 5 mmol) en DCE (50 mL). El matraz se sumergió en un baño de agua a TA. A esta solución clara se le añadió luego ácido acético (930 mg, 15,5 mmol, 3,1 equiv), seguido de la adición de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en polvo (3,18 g, 15 mmol, 3 equiv. en 1 porción bajo N_2 a TA. La suspensión lechosa, amarillenta se agitó a TA durante una noche. La LC/MS demostró m/z 372/370 a $t = 3,872$ min. junto con una pequeña cantidad de material de partida anilina (MS: 186/188). La TLC (5% de MeOH en DCM) no mostró aldehído como material de partida, sino anilina. La reacción se diluyó con DCM (100 mL), se enfrió hasta un baño de agua con hielo y se inactivó con una solución acuosa de 5 mL de NH_4OH conc. (7,45M) en 150 mL de agua. (2 M de NH_4OH). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (20 ml x 2). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 25 g, se eluyó con DCM para eluir la

anilina; MeOH al 2,5% en DCM para obtener 0,85g (46%) del compuesto del título en forma de un aceite.

LCMS: TR = 3,872 min.; MS: 372/370 (M+H).

Intermedio (Di)

5 Éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico
methyl ester

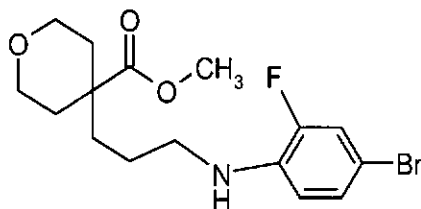


10 Este intermedio se sintetizó esencialmente en el mismo modo que anteriormente para obtener 0,74 g (42% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite.

LCMS: TR = 3,382 min.; MS: 356/358 (M+H).

Intermedio (Dii)

15 Éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-fluoro-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico

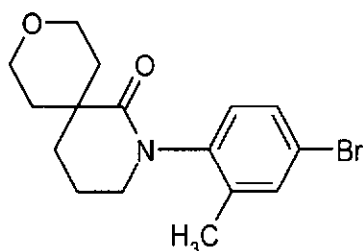


Este intermedio se sintetizó esencialmente en el mismo modo que anteriormente para obtener 0,62 g (33% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite.

20 LCMS: TR = 4,253 min.; MS: 374/376 (M+H).

Intermedio (Diii)

2-(4-Bromo-2-metil-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



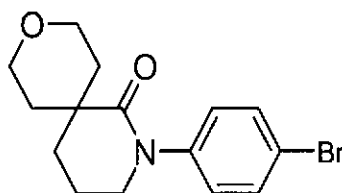
A una solución clara de éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-2-metil-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (0,85g, 2,3 mmol) en THF (25 mL) se le añadió NaH (60% en aceite mineral, ~ 100 mg) y se elevó la temperatura de reacción hasta 50°C (externa) por 2 h. La TLC (MeOH al 2,5% en DCM para material de partida, MeOH al 5% en DCM para producto) demostró que la reacción se había completado. La LC/MS detectó el pico de producto. La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, se diluyó con 25 mL de acetato de etilo y se inactivó con 10 mL de agua. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera y se concentraron en un evaporador rotatorio para proveer un producto bruto en forma de un sólido levemente amarillo. Este material se cargó a una columna de gel de sílice de 25 g, se eluyó con DCM y MeOH al 5% en DCM para obtener 0,81g (95% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

LCMS: TR = 3,03 min.; MS: 338/340 (M+H).

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ (ppm): 7,35 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,75-3,52 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,98-2,10 (m, 4H), 1,53 (m, 2H).

Intermedio (Div)

2-(4-Bromo-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



A una solución clara de éster metílico de ácido 4-[3-(4-bromo-fenilamino)-propil]-tetrahidro-piran-4-carboxílico (0,74 g, 2,08 mmol) en THF (25 mL) se le añadió una solución de 1,0 mL de t-butoxido de potasio (1M en THF) a TA (baño de agua a TA). La solución clara se tornó algo turbia. Después de 15 min, la TLC (MeOH al 5% en DCM) demostró que la reacción se había completado (de punto a punto), la LC/MS detectó el pico de producto. La reacción se enfrió en un baño de agua con hielo, se diluyó con 25 mL de acetato de etilo y se inactivó con 10 mL de agua. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera y se concentraron en un evaporador rotatorio para proveer un producto bruto en forma de un sólido

62

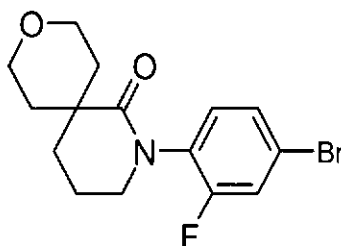
levemente amarillo. Este material se cargó a una columna de gel de sílice de 25 g, se eluyó con DCM y MeOH al 5% en DCM para obtener 0,64g (86% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

LCMS: TR = 2,91 min.; MS: 324/326 (M+H).

5 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,50 (d, 9,3Hz, 2H), 7,11 (d, 9,3Hz, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,98 (bs, 4H), 1,52 (m, 2H).

Intermedio (Dv)

2-(4-Bromo-2-fluoro-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



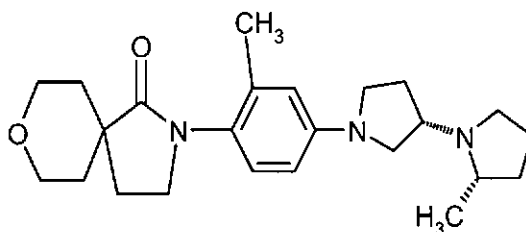
10 Este intermedio se sintetizó prácticamente en el mismo modo que anteriormente para obtener 0,53 g (85% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

LCMS: TR = 3,01 min.; MS: 342/344 (M+H).

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ (ppm): 7,31 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 3,94 (bs, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,56 (bs, 2H), 2,22 (bs, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,56 (m, 3H).

Ejemplo 1

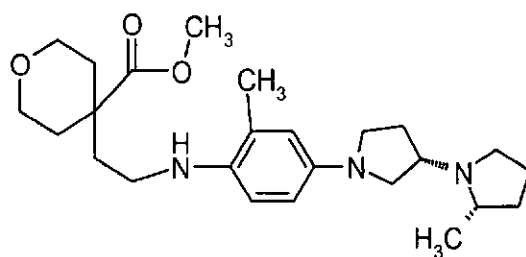
2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



20

Método A: Etapa 1

Éster metílico de ácido 4-{2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-etil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico



Se disolvió 2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina (4,56 mmol) en DCE (20 mL); a esta solución se le transfirió una solución de éster metílico de ácido 4-(2-oxo-etil)-tetrahydro-piran-4-carboxílico (0,85 g, 4,56 mmol en DCE (50 mL). A esta solución clara se le añadió luego ácido acético (0,86g, 14,3 mmol, 3,1 equiv), seguido de la adición de NaBH(OAc)₃ en polvo (CSN: 56553-60-7, mw=211,94): 2,9 g, 13,6 mmol, 3 equiv.) en una porción bajo N₂ a TA. La solución lechosa, amarillenta se agitó a TA durante una noche. La LC/MS mostró m/z 429,35/430,40 a t = 2,123 min. La TLC (5% de NH₃ 7N/MeOH en DCM) no mostró material de partida. La reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se inactivó con 30 ml de NH₄OH conc. en 70 ml de agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (10 ml x 2). Los extractos DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (10 mL) y salmuera (15 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó en una columna de gel de sílice de 25 g (0-20%, 0-4 min; 20-40: 4-13 min; 40%: 13-25 min (A es % de NH₃ 7N/MeOH en DCM) para obtener 1,17g (60%) del compuesto del título en forma de un aceite.

LC T_R = 2,72 min.; MS 430

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,56 (d, 9,3Hz, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,53-3,41 (m, 3H), 3,35-2,88 (m, 8H), 2,76 (sextete, 6,0Hz, 1H), 2,50 (c, 8,4Hz, 1H), 2,19-1,87 (m, 10H), 1,85-1,41 (m, 5H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Etapa 2

A una solución clara de éster metílico de ácido 4-{2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-etil}-tetrahydro-piran-4-carboxílico (0,79g, 1,84 mmol) en THF (70 mL) se le añadió una solución de t-butoxido de potasio (1M en THF) 1mL (2mL, 2 mmol, 1,1 equiv.) a TA. La solución clara se tornó algo turbia. Después de 15 min, la TLC (5% de NH₃ 7N/MeOH en DCM) demostró que la reacción se había completado (de punto a punto), la LC/MS detectó el pico de producto de 398 (t = 2,491 min) con indicios del pico de material de partida de 430/429. Se siguió agitando durante 45 min más y se completó la reacción por LC/MS. Las mezclas de reacción se inactivaron por dilución con DCM (20 mL) y agua (10 mL), y bicarbonato sódico (5 mL). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron en un

evaporador rotatorio para proveer un producto bruto prácticamente puro. Este material se disolvió en DCM (1 mL), se cargó a una columna de gel de sílice de 25 g, se eluyó con A en DCM: 0-40%, 0-4 min; 40-50 4-13 min; 50-70 13-25 min (A es % de NH₃ 7N/MeOH en DCM) para obtener 0,92g (85%) del compuesto puro 10. LC/MS 100% puro, MS 398.

Método B

Se disolvió dihidrocloruro de (2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinilo (2HCl.2H₂O, MW 263,18) (5,97g, 22,71 mmol, 1,11 equiv.) en 10 mL de MeOH con la ayuda de sonicación. A la solución se le añadieron 100 mL de DCM. La solución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta solución se le añadió KOH en polvo (3,9 g, 59,02 mmol, 2,6 equiv. a la sal de amina) agitando en N₂. Se siguió agitando durante 1 h. Se añadieron 2 g de K₂CO₃ en polvo, agitando para formar una suspensión. La suspensión se filtró con una almohadilla Celite, se enjuagó con DCM hasta que no lixivió amina por TLC (MeOH al 20% en DCM, visualización con anisaldehído, mancha blanca justo encima del origen). La solución se concentró hasta sequedad; el residuo se secó adicionalmente en alto vacío, agitando durante 1h, se redisolvió en 50 mL de tolueno anhidro y así estuvo listo para usar.

Un matraz de 250 ml con fondo redondo, equipado con una varilla agitadora, se cargó con Pd₂(dba)₃ (186 mg, 0,2036 mmol, 0,01 equiv.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo 1 (485 mg, 1,018 mmol, 0,05 equiv.), 2-(4-Bromo-2-metilfenil)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (6,6 g, 20,36 mmol, 1 equiv.) y t-butoxido de sodio (4,891 g, 50,9 mmol, 2,5 equiv.). El matraz se desgaseó y se volvió a llenar con tres ciclos de N₂. Se introdujeron 100 mL de tolueno anhidro y la solución roja se agitó durante 2 min a TA, luego se introdujo con cánula la amina (22,71 mmol, 1,11 equiv., obtenida de arriba) en tolueno al matraz. Se vació el matraz y se volvió a llenar con N₂. La reacción se calentó en un baño de aceite con una temperatura fija de 90 °C durante 2,5 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (20 mL). Se extrajo la mezcla con DCM (3 x 100 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice de 80 g en Analogix. Gradiente: B%/tiempo: 0/ 0-10 min; 0-50%/10-15 min; 50-90%/15 - 60 min (A= DCM; B = 5% de NH₃ 7N en MeOH en DCM) para obtener 6,6 g (82%) del compuesto del título en

forma de un semisólido gomoso. El material se recrystalizó a partir de MTBE y DCM para obtener un sólido cristalino incoloro.

M.p. 135,5 °C.

Análisis elemental: C 72,51% H 8,87% N 10,57%

5 Encontrado: C 72,51%, H 9,07%, N 10,65%

LCMS T_R = 1,96 min.; MS: 398 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,94 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 2,6Hz, 9,0Hz, 1H), 2,76 (sextete, 6,3Hz, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,48
10 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Rotación óptica: $[\alpha]_D = +27,2^\circ$ (c 0,5, MeOH)

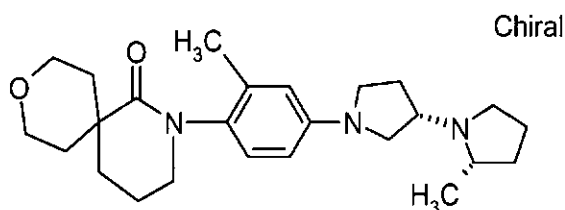
Pureza quiral: 99,9% (HPLC quiral).

El producto del Método A y el Método B coincidieron exactamente uno con el otro en NMR, LCMS y Rotación.

15

Ejemplo 2

2-[2-Metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



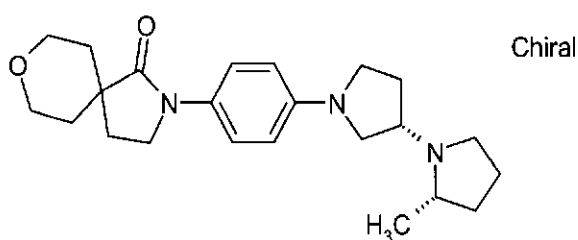
Se sintetizó el compuesto del título a partir del Método A.

20 LCMS: T_R = 1,98 min.; MS: 412 (M+H).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ (ppm): 6,93 (d, 9,3Hz, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,75-3,14 (m, 9H), 3,01 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,31-2,10 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,96 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,13 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 3

25 2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



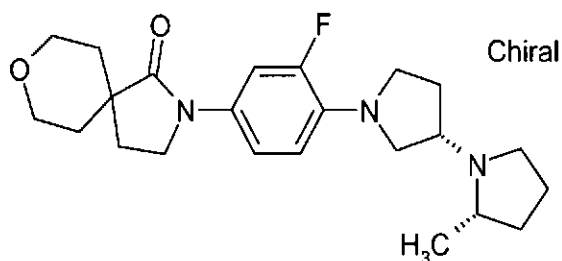
Este compuesto se sintetizó a partir del Método A.

LCMS: TR = 1,9 min.; MS: 384 (M+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,45 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H),
3,77-3,71 (m, 4H), 3,61-3,53 (m, 4H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,97-
2,93 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 8H), 1,82-1,70 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

Ejemplo 4

2-[3-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los
procedimientos expuestos en el Método A, Ejemplo 1, y empleando los
correspondientes materiales de partida.

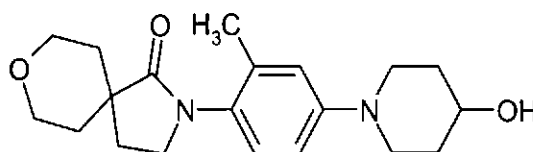
LCMS: TR = 2,36 min.; MS: 402 (M+H).

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,54 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,05-
3,99 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 4H), 3,65-3,45 (m, 6H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,92 (c, 1H),
2,23-1,99 (m, 10H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

Ejemplo 5

2-{2-Metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona

Etapa 1: 2-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-
1-ona



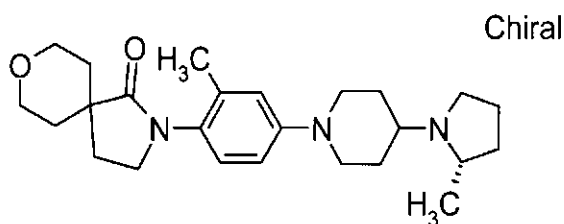
Un matraz de 25 ml con fondo redondo, que contiene una varilla agitadora, se
cargó con Pd₂(dba)₃ (00,01 equiv., 0,0154 mmol, 14 mg.), 2-diciclohexilfosfino-
2',4',6'-trisisopropilbifenilo 1 (0,05 equiv., 0,077 mmol, 36,7 mg), 2-(4-bromo-2-metil-
fenil)-8-oxa-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (0,50 g, 1,54 mmol, 1 equiv.), t-butóxido de
sodio (2,5 equiv., 3,85 mmol, 370 mg.) y piperidin-4-ol (1,5 equiv., 2,3 mmol, 234

mg). El vial se tapó con un tapón de goma, se vació y se volvió a llenar con N₂. A este vial se le introdujeron 8 mL de tolueno anhidro. La reacción se calentó en un baño de aceite con una temperatura fija de 90 °C durante 2 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (2 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (3 x 10 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto obtenido se purificó por una columna de gel de sílice para producir 75,1 mg (14% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo claro tras reposar.

LCMS: TR = 1,42 min.; MS: 345 (M+H)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,99 (d, 8,4Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,58 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,17 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,63 (m, 8H).

Etapa 2: 2-{2-Metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



Un matraz de fondo redondo, equipado con una varilla agitadora y un tapón, se cargó con cloruro de toluenosulfonilo (2 equiv., 0,47 mmol, 89 mg) y 5 ml de DCM anhidro. A esta solución se le añadió una solución de 2-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)-2-metil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona (75 mg, 0,21 mmol.), seguida de Et₃N y algunos cristales de DMAP. La solución se agitó en nitrógeno durante una noche entre 0°C y TA. La TLC (MeOH al 5% en DCM para el material de partida y DCM para el producto) demostró que la reacción prácticamente se había completado. La reacción se inactivó por adición de amina soportada por polímero (3,2 mmol/g, 150 mg) y se agitó 30 min. La suspensión se filtró y se enjuagó con DCM. El filtrado se concentró hasta sequedad y se secó adicionalmente en alto vacío durante 1 hora para obtener un tosilato intermedio (MW = 498,65), la LCMS proporcionó 499.

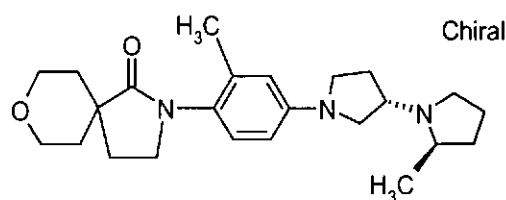
El tosilato obtenido anteriormente se disolvió en 3 mL de CH₃CN anhidro. A esta solución se le añadieron 64 mg de (S)-(+)-2-metil pirrolidina y 120 mg de K₂CO₃ en polvo anhidro. La suspensión se calentó en un baño de aceite a una temperatura fija de 80°C durante una noche. Se evaporó el acetonitrilo. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y agua (5 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo además con DCM (2 x 4ml). Los extractos de DCM combinados se extrajeron con HCl 1N (2x5 mL). La solución acuosa se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadieron 10 ml de DCM. La mezcla se convirtió a una base hasta pH 8 y las dos capas se separaron; la capa acuosa se extrajo además con DCM (2x4 mL). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (K₂CO₃), se filtraron y se concentraron hasta un residuo. Esto se purificó en una columna de gel de sílice con 5% de NH₃ 7N/MeOH en DCM para obtener 70mg (80% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

LCMS: TR = 2,24 min.; MS: 412 (M+H)

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ (ppm): 6,98 (d, 8,4Hz, 1H), 6,77 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,76-3,53 (m, 5H), 2,97-2,51 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,96-1,42 9M, 15H), 1,08 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 6

2-[2-Metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



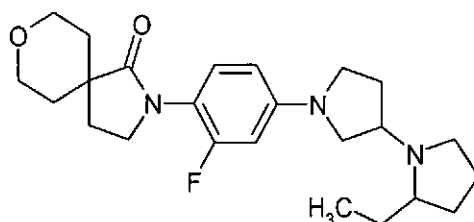
El compuesto del título se sintetizó sustancialmente del mismo modo que el Ejemplo 1, Método B, con 46% de rendimiento.

LC T_R = 1,95 min.; MS 398.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃), δ: 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,4Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 3,6Hz, 9,0Hz, 1H), 2,79 (sextete, 6,3Hz, 1H), 2,56 (c, 8,4Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,98 -1,69 (m, 4H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 7

2-[4-(2-Etil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-fluoro-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



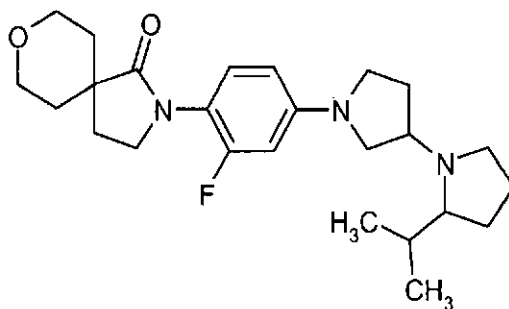
El compuesto del título se sintetizó por el Método B, a partir de 60 mg del bromuro para obtener 22,6 mg (30% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,11 min.; MS 416.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,12 (1H, t, J = 9,35 Hz), 6,27 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,66 (2H, t, J = Hz), 3,59 (2H, m), 3,49-3,16 (5H, m), 3,01 (1H, m), 2,54 (2H, m), 2,20-2,03 (7H, m), 1,83-1,61 (3H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,75 Hz), 1,27 (1H, m), 0,90 (3H, td, J = 7,33, 1,83 Hz).

Ejemplo 8

2-[2-Fluoro-4-(2-isopropil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 64,1 mg (83% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

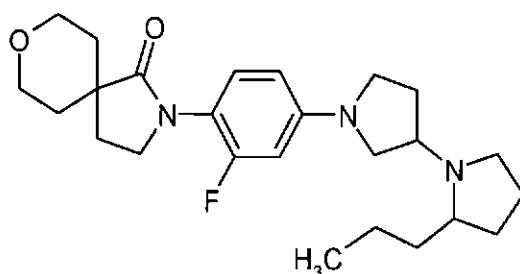
LC T_R = 2,15 min.; MS 430.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,13 (1H, m), 6,26 (2H, m), 4,04 (2H, dt, J = 11,55, 3,67 Hz), 3,64 (4H, m), 3,38 (2H, m), 3,22 (2H, m), 3,00 (1H, m), 2,48 (2H, m), 2,13 (7H, m), 1,65 (4H, m), 1,50 (3H, m), 0,87 (6H, m).

Ejemplo 9

65

2-[2-Fluoro-4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



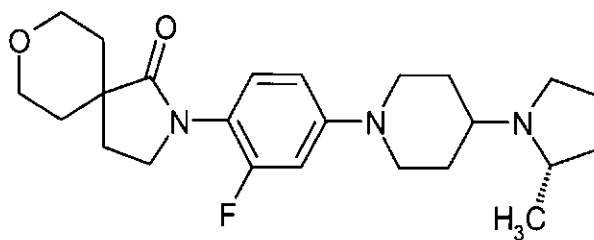
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 35 mg (45% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,17 min.; MS 430.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,12 (1H, t, J = 9,16 Hz), 6,27 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,70-3,54 (4H, m), 3,50-3,18 (5H, m), 3,02 (1H, m), 2,65 (1H, m), 2,53 (1H, m), 2,11 (7H, m), 1,97-1,68 (2H, m), 1,52 (4H, m), 1,29 (3H, m), 0,94 (3H, m).

Ejemplo 10

2-{2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 45,8 mg (61% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

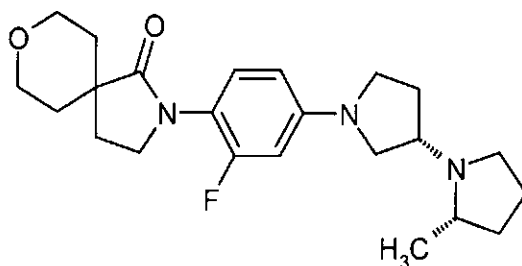
LC T_R = 1,87 min.; MS 416.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,18 (1H, t, J = 8,98 Hz), 6,66 (2H, m), 4,04 (2H, m), 3,77-3,55 (6H, m), 2,91 (2H, m), 2,73 (2H, m), 2,58 (2H, m), 1,11 (4H, m), 2,01-1,57 (7H, m), 1,50 (3H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,23 Hz).

Ejemplo 11

71

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



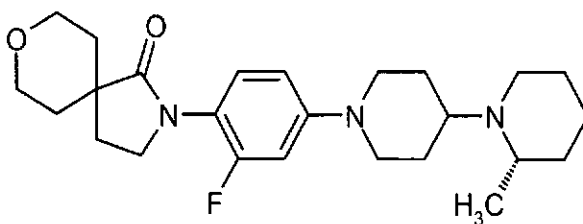
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 42,9 mg (59% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 1,97 min.; MS 402.

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 7,11 (1H, t, 9,16 Hz), 6,27 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,62 (4H, m), 3,48 (1H, t, J = 6,96 Hz), 3,42-3,17 (4H, m), 3,01 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,53 (1H, J = 8,25 Hz), 2,25-1,91 (7H, m), 1,78 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,75 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,23 Hz).

Ejemplo 12

2-[2-Fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 60 mg del bromuro para obtener 24,4 mg (32% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

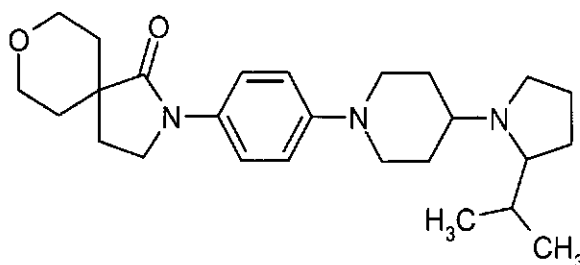
LC T_R = 2,03 min.; MS 430.

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 7,19 (1H, t, J = 9,16 Hz), 6,65 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,22 Hz), 3,76 (1H, m), 3,69 (1H, t, J = 6,96 Hz), 3,59 (2H, m), 3,42-2,93 (2H, m), 2,77 (4H, m), 2,38 (2H, m), 2,22-2,01 (7H, m), 1,97-1,60 (6H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,75), 1,26 (3H, m).

Ejemplo 13

72

2-{4-[4-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



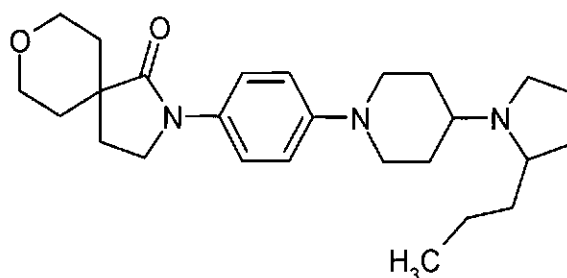
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 60 mg (44% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,08 min.; MS 426.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,50 (2H, d, J = 9,16 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,16 Hz), 4,02 (2H, dt, J = 11,55, 4,22 Hz), 3,76 (2H, t, J = 6,78 Hz), 3,69 (2H, m), 3,57 (2H, td, J = 11,00, 2,57 Hz), 2,92 (1H, m), 2,77-2,49 (5H, m), 2,17-2,01 (4H, m), 1,89-1,51 (9H, m), 1,44 (2H, d, J = 13,56), 0,86 (6H, dd, J = 16,13, 6,78 Hz).

Ejemplo 14

2-{4-[4-(2-Propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



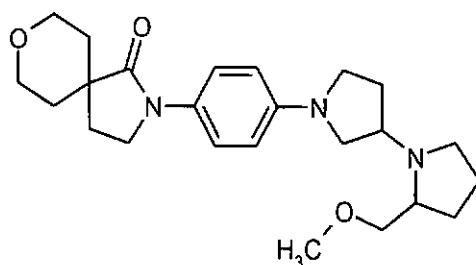
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 75,8 mg (56% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,16 min.; MS 426.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,50 (2H, d, J = 8,98 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,98 Hz), 4,02 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,75 (2H, t, J = 6,78 Hz), 3,70 (2H, d, J = 12,28), 3,58 (2H, td, J = 11,00, 2,57 Hz), 2,94 (1H, m), 2,69 (4H, c, J = 11,55 Hz), 2,54 (1H, c, J = 8,43 Hz), 2,17-2,02 (4H, m), 1,96-1,11 (14H, m), 0,93 (3H, t, J = 6,96 Hz).

Ejemplo 15

2-[4-(2-Metoximetil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



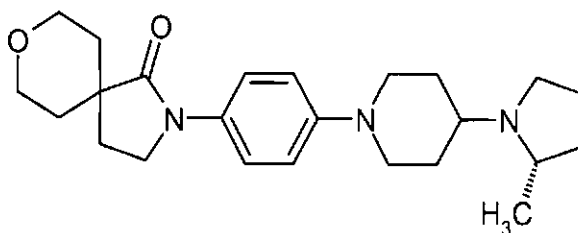
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 75,7 mg (57% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 1,95 min.; MS 414.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,44 (2H, d, J = 8,98 Hz), 6,53 (2H, d, J = 8,98 Hz), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,78 Hz), 3,58 (2H, m), 3,51-3,16 (10H, m), 3,05 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,30-1,66 (10H, m), 1,45 (2H, d, J = 13,56 Hz).

Ejemplo 16

2-{4-[4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



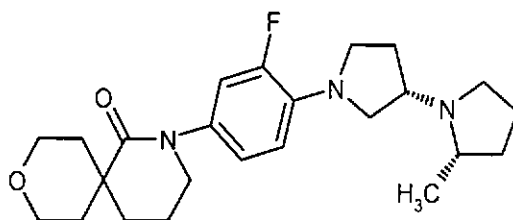
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 69,2 mg (54% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 1,86 min.; MS 398.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,50 (2H, d, J = 8,98 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,98 Hz), 4,02 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,75 (2H, t, J = 6,78 Hz), 3,69 (2H, d, J = 12,10 Hz), 3,57 (2H, td, J = 8,80, 2,38 Hz), 2,91 (2H, m), 2,78-2,53 (4H, m), 2,13 (2H, t, J = 6,78 Hz), 2,06 (2H, m), 1,98-1,58 (7H, m), 1,44 (3H, d, J = 12,38), 1,07 (3H, d, J = 6,05 Hz).

Ejemplo 17

2-[3-Fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona

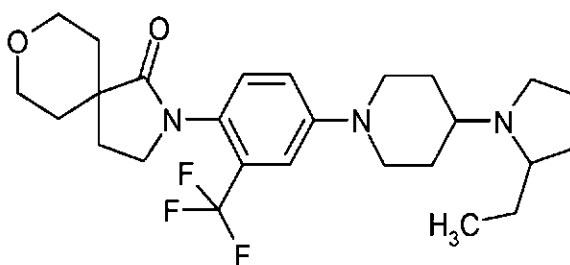


El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 100 mg del bromuro para obtener 78,9 mg (65% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,42 min.; MS 416.

Ejemplo 18

2-{4-[4-(2-Etil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 51,4 mg (45% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,37 min.; MS 480.

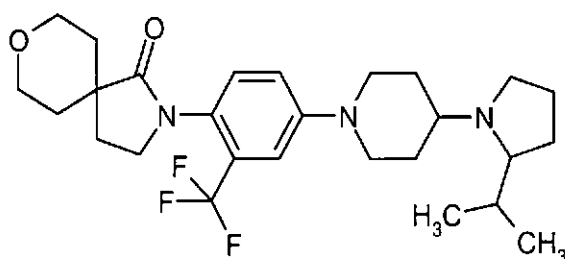
^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,18 (1H, s), 7,07 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,77 (2H, d, J = 12,28 Hz), 3,61 (4H, m), 3,09-2,33 (5H, m), 2,18 (2H, t, J = 6,78 Hz), 2,08 (2H, m), 1,96-1,40 (10H, m), 1,32-1,12 (3H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,33 Hz).

Ejemplo 19

2-{4-[4-(2-Isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

75

70



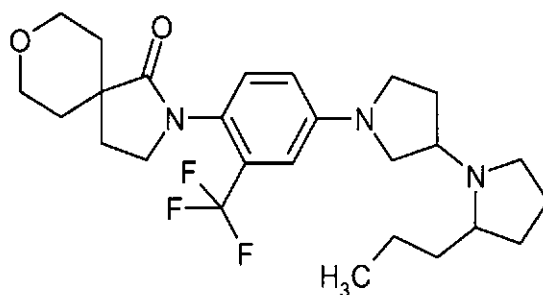
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 90 mg (76% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,38 min.; MS 494.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,17 (1H, d, J = 2,38 Hz), 7,06 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,61 (4H, m), 3,10-2,47 (5H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,96 Hz), 2,08 (2H, m), 2,00-1,44 (12H, m), 0,88 (6H, dd J = 15,95, 6,96 Hz).

Ejemplo 20

2-[4-(2-Propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



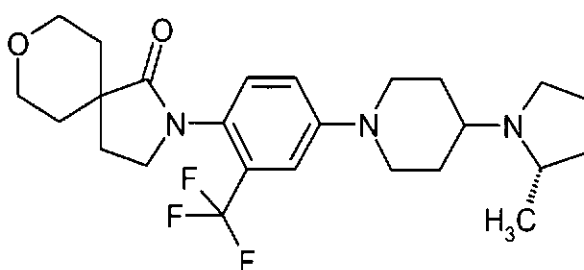
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 81,3 mg (71% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,44 min.; MS 480.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,05 (1H, d, J = 8,61 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,75 Hz), 6,65 (1H, dt, J = 8,61, 2,75 Hz), 4,03 (2H, dt, J = 11,55, 4,22 Hz), 3,59 (3H, m), 3,51-3,20 (4H, m), 2,99 (2H, m), 2,64 (1H, m), 2,52 (2H, m), 2,21-2,01 (4H, m), 1,97-1,67 (4H, m), 1,60-1,43 (4H, m), 1,41-1,18 (4H, m), 0,94 (3H, m).

Ejemplo 21

2-{4-[4-((S)-2-Metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



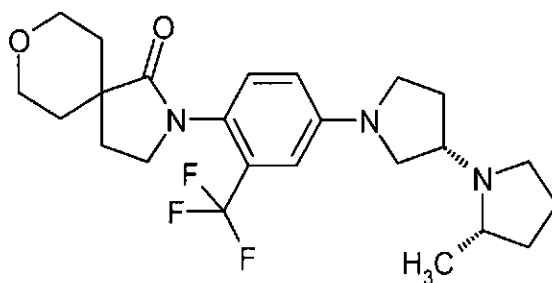
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 107,4 mg (96% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,19 min.; MS 466.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,18 (1H, s), 7,07 (2H, s), 4,03 (2H, dt, J = 11,55, 4,22 Hz), 3,77 (2H, d, J = 12,46 Hz), 3,61 (4H, m), 2,99-2,53 (6H, m), 2,17 (2H, t, J = 6,78 Hz), 2,08 (2H, m), 2,02-1,56 (7H, m), 1,50 (3H, m), 1,07 (3H, d, J = 6,23 Hz).

Ejemplo 22

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 108 mg (100% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

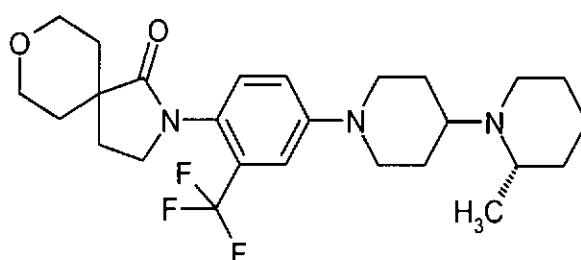
LC T_R = 2,18 min.; MS 452.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,05 (1H, d, J = 8,61 Hz), 6,77 (1H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,61 Hz), 4,02 (2H, m), 3,69-3,21 (9H, m), 3,00 (1H, m), 2,81 (1H, m), 2,55 (1H, c, J = 8,06 Hz), 2,23-1,90 (7H, m), 1,90-1,67 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 13,93 Hz), 1,13 (3H, d, J = 6,05 Hz).

Ejemplo 23

2-[4-((S)-2-Metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

77



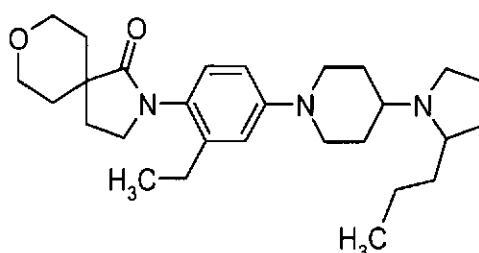
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 90 mg del bromuro para obtener 33,4 mg (29% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,37 min.; MS 480.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 7,17 (1H, s), 7,06 (2H, m), 4,03 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,58 (4H, m), 3,04-2,74 (4H, m), 2,61 (2H, m), 2,36-1,88 (8H, m), 1,87-1,21 (8H, m), 1,11 (3H, t, J = 6,23 Hz).

Ejemplo 24

2-{2-Etil-4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 77 mg del bromuro para obtener 84,6 mg (81% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 2,29 min.; MS 454.

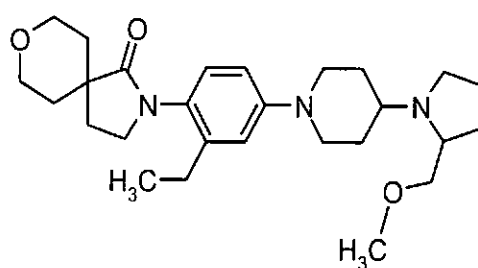
^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 6,95 (1H, d, J = 8,43 Hz), 6,79 (2H, m), 4,04 (2H, dt, J = 11,55, 4,03 Hz), 3,72 (2H, d, J = 10,81 Hz), 3,60 (4H, m), 3,13 (1H, d, J = 11,55 Hz), 2,94 (1H, m), 2,81-2,41 (8H, m), 2,22-2,05 (4H, m), 1,96-1,61 (8H, m), 1,49 (2H, m), 1,43-1,22 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,51 Hz), 0,93 (3H, m).

Ejemplo 25

2-{2-Etil-4-[4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona

78

73



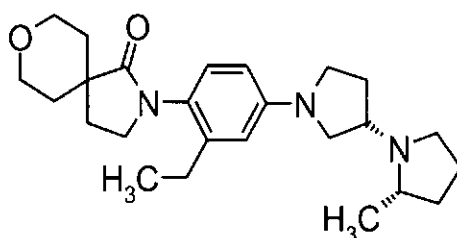
El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 77 mg del bromuro para obtener 82,9 mg (81% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

LC T_R = 1,97 min.; MS 456.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 6,96 (1H, d, J = 8,43 Hz), 6,79 (2H, m), 4,04 (2H, dt, J = 11,55, 3,85 Hz), 3,71 (2H, d, J = 11,91 Hz), 3,60 (4H, m), 3,35 (3H, m), 3,18 (1H, m), 3,01 (3H, m), 2,81-2,41 (6H, m), 2,15 (4H, m), 2,00-1,43 (10H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,70 Hz).

Ejemplo 26

2-[2-Etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



El compuesto del título se sintetizó siguiendo prácticamente los mismos procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, comenzando por 77 mg del bromuro para obtener 94,1 mg (99% de rendimiento) del producto en forma de una goma de color pardo.

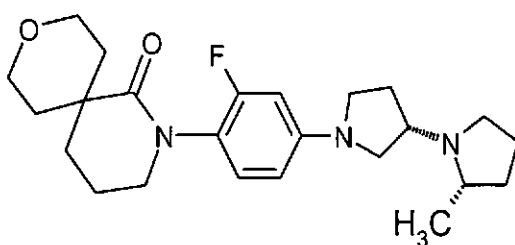
LC T_R = 1,98 min.; MS 426.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 6,93 (1H, d, J = 8,25 Hz), 6,40 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,59 (4H, m), 3,40 (1H, m), 3,27 (3H, m), 3,02 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,61-2,42 (3H, m), 2,14 (4H, m), 1,99 (1H, m), 1,89-1,65 (5H, m), 1,48 (3H, d, J = 12,83 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,23 Hz)

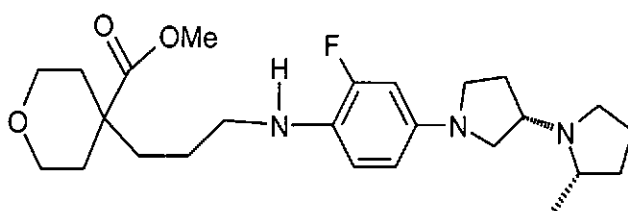
Ejemplo 27

2-[2-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona

79



Etapa 1: Éster metílico de ácido 4-{3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-propil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico



5 Se disolvió éster metílico de ácido 4-(3-oxo-propil)-tetrahidro-piran-4-carboxílico (135 mg, 0,515 mmol, 1 eq) en 2,4 mL de 1,2-dicloroetano. A esto se le añadió 2-Fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamina (103 mg, 0,515 mmol, 1 eq) en 6,2 mL de 1,2-dicloroetano. A la mezcla combinada se le añadió ácido acético glacial (96 mg, 1,6 mmol, 3,1 eq) seguido de NaBH(OAc)₃ (330 mg, 1,55 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se transfirió a un embudo separador y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, MeOH al 6% en CH₂Cl₂; 35 ml/min). Esto proporcionó 130 mg
10 (61%) del compuesto del título en forma de un semisólido beis.

Etapa 2

Se disolvió éster metílico de ácido 4-{3-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenilamino]-propil}-tetrahidro-piran-4-carboxílico (40 mg, 0,1 mmol, 1 eq) en 2 mL de THF y se enfrió hasta 0°C, momento en que se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-BuLi en heptanos (0,11 mL, 0,17 mmol, 3 eq) y se eliminó el baño de hielo. Después de 30 min, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se transfirió a un embudo separador y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ a vacío y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g, MeOH al 10% en CH₂Cl₂; 35 ml/min). Esto proporcionó 38 mg (98%) del compuesto del título en
20 forma de una goma blanquecina.

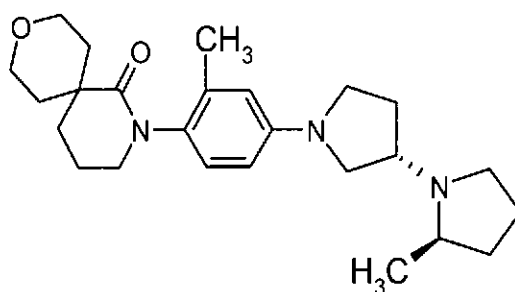
LC/MS: T_R = 1,89 minutos, MS: 416.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ : 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,13 (d, 6,3Hz, 3H).

5

Ejemplo 28

2-[2-Metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



La sal HCl de (2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinilo se disolvió en 2 mL de MeOH con la ayuda de sonicación. A la solución se le añadieron 50 mL de DCM. La solución se enfrió con un baño de agua con hielo. A esta solución se le añadió KOH en polvo (0,5 g, 9,5 mmol, 2,6 equiv. a la sal de amina) agitando en N_2 . Se siguió agitando durante 1 h. Se añadieron 0,5 g de K_2CO_3 en polvo, agitando para formar una buena suspensión. La suspensión se filtró con una almohadilla Celite, se enjuagó con DCM hasta que no lixivió amina por TLC (MeOH al 20% en DCM, visualización con anisaldehído, mancha blanca justo encima del origen). La solución se concentró hasta sequedad; el residuo se secó adicionalmente en alto vacío, agitando durante 1h, se redisolvió en tolueno anhidro y así estuvo listo para usar.

Un vial de 20 ml, que contiene una varilla agitadora, se cargó con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,01 equiv., 0,002036 mmol, 2 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo 1 (0,05 equiv., 0,01018 mmol, 4,85 mg.), 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona (1 equiv. 66 mg, 0,2036 mmol) y t-butoxido de sodio (2,5 equiv., 0,509 mmol, 0,4891 g.). El vial se desgaseó y se volvió a llenar con tres ciclos de N_2 . Se introdujeron 100 mL de tolueno anhidro y la solución roja se agitó durante 2 min a TA, luego se introdujo con cánula la amina (22,71 mmol, obtenida de arriba) en tolueno al matraz. Se vació el matraz y se volvió a llenar con N_2 . La reacción se calentó en un baño de aceite con una temperatura fija de 90 °C durante 2,5 h, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua (2 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Los extractos de DCM combinados se lavaron con

81

bicarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (carbonato de potasio anhidro), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó en columna de gel de sílice de 10 g, se eluyó con DCM y 5% de NH₃ 7N para obtener el compuesto del título.

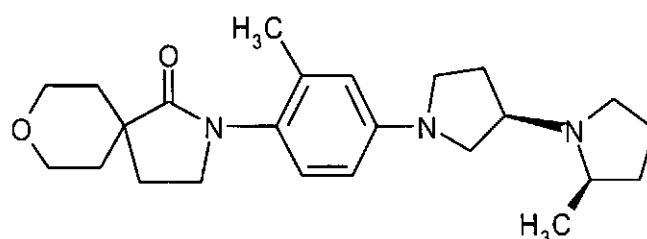
5 LC/MS: T_R = 1,96 minutos, MS: 412

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ: 6,93 (1H, d, J = 8,25 Hz), 6,40 (2H, m), 4,03 (2H, dt, J = 11,73, 4,03 Hz), 3,59 (4H, m), 3,40 (1H, m), 3,27 (3H, m), 3,02 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,61-2,42 (3H, m), 2,14 (4H, m), 1,99 (1H, m), 1,89-1,65 (5H, m), 1,48 (3H, d, J = 12,83 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,23 Hz).

10

Ejemplo 29

2-[2-Metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



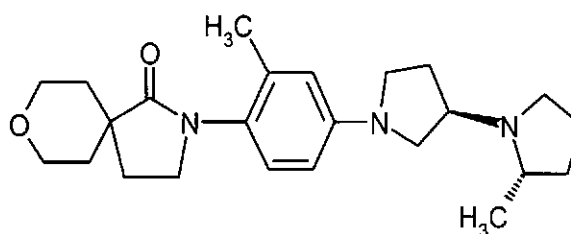
15 El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,95 min.; MS 398.

20 ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 6,94 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,7Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 2,6Hz, 9,0Hz, 1H), 2,76 (sextete, 6,3Hz, 1H), 2,52 c, 8,4Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 30

2-[2-Metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



25

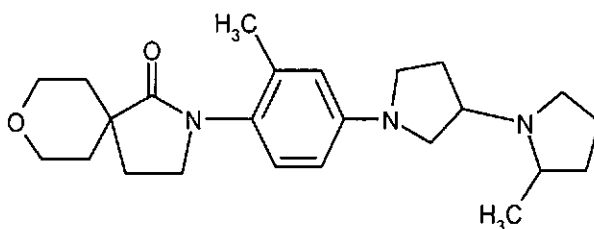
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,95 min.; MS 398.

- 5 ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) δ 6,96 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 4,05 (dt, 4,2Hz, 11,4Hz, 2H), 3,64-3,47 (m, 10H), 3,37 (dt, 3,6Hz, 9,0Hz, 1H), 2,79 (sextete, 6,3Hz, 1H), 2,56 (c, 8,4Hz, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,98 -1,69 (m, 4H), 1,48 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 31

- 10 2-[2-Metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona



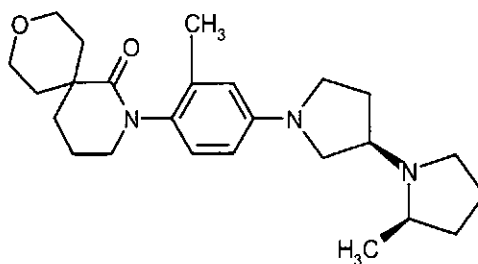
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

- 15 LC T_R = 1,96 min.; MS 398.

¹H NMR (300 MHz CDCl₃) - exhibe dos conjuntos de espectros.

Ejemplo 32

- 2-[2-Metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



20

El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

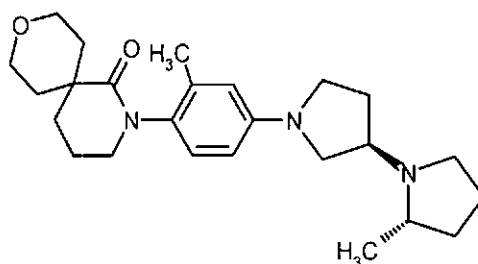
LC T_R = 1,85 min.; MS 412.

83

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,94 (m, 1H), 6,39 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,77-3,16 (m, 9H), 3,00 (m, 1H), 2,797 (sextete, 6,9Hz, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,68 (m, 8H), 1,60-1,41 (m, 3H), 1,13 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 33

2-[2-Metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



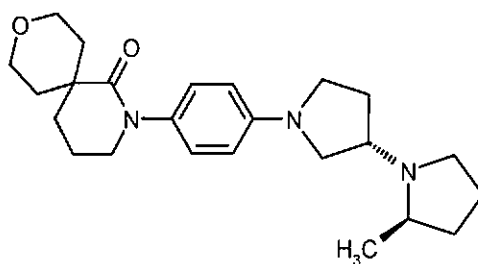
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,91 min.; MS 412.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,93 (m, 1H), 6,40 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,73-3,51 (m, 3H), 3,44-3,19 (m, 6H), 2,98 (m, 1H), 2,79 (sextete, 6,9Hz, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,33-2,16 (m, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,65 (m, 8H), 1,60-1,41 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 34

2-[4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

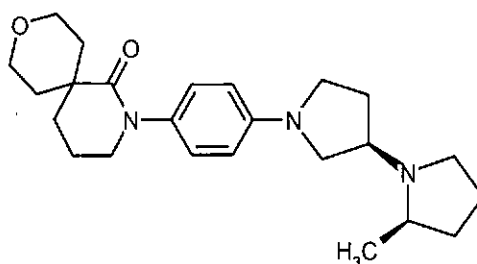
LC T_R = 1,75 min.; MS 398.

84

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,73-3,56 (m 4H), 3,44-3,20 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,08-1,69 (m, 8H), 1,49 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 35

5 2-[4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

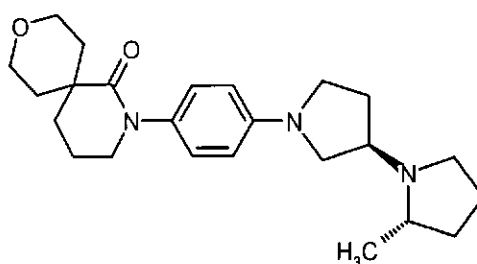
LC T_R = 1,83 min.; MS 398.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,44-3,20 (m, 5H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,18-1,67 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

15

Ejemplo 36

2-[4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,85 min.; MS 398.

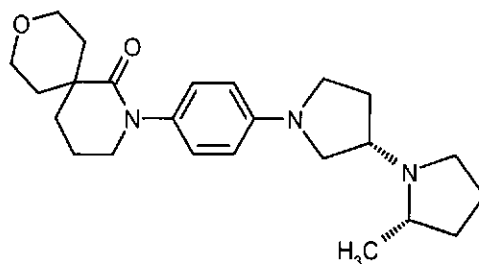
^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,73-3,56 (m 4H), 3,44-3,20 (m, 5H), 2,98 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,08-1,69 (m, 8H), 1,49 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

25

ZS

Ejemplo 37

2-[4-((2S,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



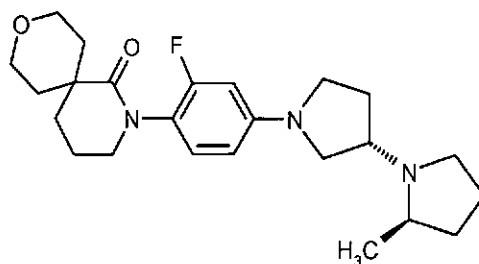
5 El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,83 min.; MS 398.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 7,04 (d, 8,7Hz, 2H), 6,54 (d, 8,7Hz, 2H), 3,98 (m, 2H),
10 3,68 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,44-3,20 (m, 5H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,53 (c, 8,4Hz, 1H), 2,23 (m, 3H), 2,18-1,67 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 38

2-[2-Fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona



15 El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,89 min.; MS 416.

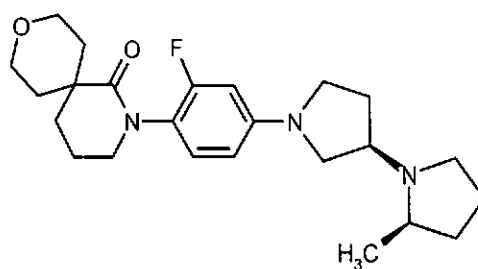
^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H),
20 3,54 (m, 2H), 3,43-3,16 (m, 5H), 2,97 (dt, 3,6Hz, 7,8Hz, 1H), 2,79 (sextete, 6,0Hz, 1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d, 6,3Hz, 3H).

Ejemplo 39

86

81

2-[2-Fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona



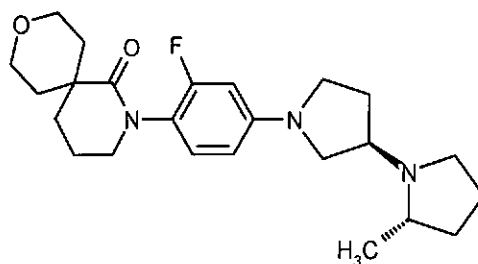
El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los
procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los
correspondientes materiales de partida.

LC R_T = 1,93 min.; MS 416.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H),
3,54 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 3H), 3,00 (m, 1H), 2,77 (m,
1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,13 (d,
6,3Hz, 3H).

Ejemplo 40

2-[2-Fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona



El compuesto del título se sintetiza siguiendo prácticamente los
procedimientos expuestos en el Método B, Ejemplo 1, a partir de los
correspondientes materiales de partida.

LC T_R = 1,95 min.; MS 416.

^1H NMR (300 MHz CDCl_3) δ 6,99 (m, 1H), 6,29 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,69 (m, 2H),
3,54 (m, 2H), 3,43-3,16 (m, 5H), 2,97 (dt, 3,6Hz, 7,8Hz, 1H), 2,79 (sextete, 6,0Hz,
1H), 2,52 (c, 8,4Hz, 1H), 2,21 (m, 3H), 2,10-1,68 (m, 8H), 1,50 (m, 3H), 1,14 (d,
6,3Hz, 3H).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 41

Este Ejemplo 41 demuestra la eficacia de los compuestos de la presente invención como ligandos del receptor H3. Los compuestos de la presente invención han demostrado desplazar la unión del radioligando de [³H]-metilhistamina a las membranas celulares mamíferas que expresan el receptor H3 de rhesus (Macacca Mulatta). Estos compuestos exhiben constantes de afinidad (K_i) de H3 rhesus en el intervalo de 1 μM a <1 nM. Además, los compuestos de la presente invención han demostrado, mediante el ensayo de unión de radioligandos GTPγS, que inhiben la actividad funcional constitutiva de los H3 de rhesus en membranas celulares. Esta inhibición de unión del radioligando GTPγS mediada por H3 de rhesus demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles como agonistas inversos. Estos compuestos reducen la unión del radioligando GTPγS de H3 de rhesus 0-40% por debajo de los niveles basales.

Se prepararon membranas H3 de rhesus a partir de la línea celular Flp-In T-REx 293 (Invitrogen) establemente transfectada con pcDNA5/FRT/TO (Invitrogen) que contenía el receptor H3 de 445 aminoácidos del mono rhesus (Macacca Mulatta). (Genbank N° AY231164). Se ampliaron los cultivos establemente transfectados en matraces de cultivo de tejido por métodos de cultivo de tejido convencionales, y se indujeron para expresar H3 de rhesus por exposición a 500 ng/ml de tetraciclina (Cellgro) durante 24 horas. Después de la inducción, las células se disociaron de los matraces utilizando Cell Stripper (Cellgro). Las células se centrifugaron (1K x g, 5 min) y el sedimento se congeló en un baño de hielo seco y metanol para romper las membranas celulares. El sedimento celular congelado se resuspendió en HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a 10ml/1000 cm² de células cosechadas. La suspensión celular se retiró con una aguja de calibre 18 (2-3x) y luego una de calibre 23 (2-3x) para romper incluso más las membranas celulares. Se centrifugó la suspensión celular (40K x g, 30 min). El sedimento de membranas celulares se resuspendió en HEPES 5 mM (pH 7,4, Invitrogen) a una concentración final de 10 mg/ml proteínas. Las membranas de H3 de rhesus se conservaron en nitrógeno líquido antes del uso en ensayos de unión de radioligandos [³H]-Metilhistamina y GTPγS.

El ensayo de unión del radioligando de H3 de rhesus se realizó usando membranas del receptor H3 de rhesus (preparadas como se describió anteriormente), [³H]-Metilhistamina (Perkin Elmer) y perlas WGA SPA (ensayo de

proximidad de centelleos con aglutinina y germen de trigo) (Amersham). El ensayo se realizó en placas Opti-Plates de 96 pocillos (Packard). Cada reacción contenía 50 µl de membranas de H3 de rhesus (20-30 µg proteína total), 50 µl perlas WGA SPA (0,1 µg) y 50 µl de 83Ci/mmol [³H]-Metilhistamina (concentración final 2 nM) y 50 µl de compuesto de ensayo. Los compuestos de la presente invención y/o el vehículo se diluyeron con tampón de unión a partir de stocks de DMSO 10 mM. Las placas de ensayo se sellaron con TopSeal (Perkin Elmer) y se mezclaron en un agitador (25°C, 1 hora). Las placas de ensayo se leyeron en un contador de centelleos TopCount (Packard). Los resultados se analizaron por transformación de Hill y los valores Ki se determinaron con la ecuación de Cheng-Prusoff. Los datos de unión observados para algunos de los compuestos representativos de esta invención se resumen en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo N°	ki de unión de H3 de rhesus (nM)	Agonismo inverso: % inhibición de unión GTPγS basal en H3 de Rhesus
1	0,93	-25
2	0,38	-9
3	0,63	-26
4	2,1	-31
5	0,7	-11
6	38	-36
7	5,2	-35
8	76	-22
9	170	-30
10	0,16	-33
11	0,45	-11
12	0,45	-22
13	16	-22
14	13	-33
15	190	-26

89

Ejemplo N°	ki de unión de H3 de rhesus (nM)	Agonismo inverso: % inhibición de unión GTPγS basal en H3 de Rhesus
16	0,52	-29
17	2,5	-16
18	4,3	-35
19	100	-8
20	650	-12
21	0,42	-19
22	8,6	-21
23	1,5	-29
24	18	-18
25	4,9	-13
26	0,13	-14
27	0,7	-20
28	13	-13
29	28	-28
30	4,3	-29
31	6,2	-28
32	11	-15
33	1,4	-19
34	1,7	-12
35	0,7	-13
36	0,26	□10
37	0,1	-20
38	1,3	-22
39	0,75	-13
40	0,09	-18

Ejemplo 42

Este Ejemplo ilustra el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención para aumentar la vigilia en modelos animales.

90

Ratas Sprague Dawley macho (Charles River, Francia), que pesaban 250 ± 10 g, fueron anestesiadas con ZOLETIL^R 50 (60 mg/kg ip) y montadas a un aparato estereotáxico. Se conectaron electrodos corticales (pequeños electrodos con tornillos de acero inoxidable de 0,9 mm de diámetro) al hueso sobre la corteza sensomotora (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm detrás de la sutura fronto-parietal), la corteza visual (1,5 mm lateral a la sutura media y 1,5 mm frente a la sutura parieto-occipital) y sobre el cerebelo (electrodo de referencia). Los electrodos corticales se conectaron a un conector (Winchester, 7-lead) y se fijaron con cemento dental al cráneo.

Después de tres semanas de recuperación post-operatoria, los animales fueron dispuestos en cilindros plexiglass (60 cm de diámetro) con libre acceso a agua y alimento. La temperatura del ambiente se mantuvo constante (21 ± 1 °C) y las luces entre 7 a.m. y 7 p.m. Las ratas fueron registradas de 10 a.m. a 4 p.m. durante tres días consecutivos: el día de control (D1), el día del fármaco (D2) y el día posterior al fármaco (D3). Se administró vehículo (D1 y D3) o fármaco (D2) 15 min antes de los registros.

Se registró la actividad de las cortezas sensomotora y visual por comparación con el electrodo de referencia dispuesto en la corteza cerebelar. Se diferenciaron tres etapas:

- vigilia (W) caracterizada por actividad electrocortical de rápido voltaje (ECoG);
- sueño NREM (sin movimiento ocular rápido o sueño de ondas lentas: SWS) caracterizado por un incremento de la actividad electrocortical; desarrollo de bajas ondas de alta amplitud con algunas ráfagas de husos del sueño;
- Sueño REM (movimiento ocular rápido o sueño paradójico: PS) caracterizado por hipersincronización del ritmo teta en el área visual.

El análisis de la señal de ECoG se realizó automáticamente mediante un sistema computarizado que discrimina entre las diversas fases del sueño usando análisis espectral de secuencias con periodos de diez segundos (software de Deltamed "Coherence").

Los compuestos de la presente invención se disolvieron en MTC tween al 0,6% y se administraron por vía oral. El volumen de inyección fue 0,5ml/100g de peso corporal.

Se usaron dos tipos de análisis para cuantificar los efectos de los compuestos de la presente invención sobre las variables de sueño-vigilia: el análisis de un periodo de una hora y de un periodo de seis horas.

Los resultados se expresan en minutos (análisis de periodo de una hora) o como porcentaje de los valores control (100%). El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo usando la prueba t de Student para valores apareados a fin de determinar las variaciones significativas de los valores control.

Ejemplo 43

Prueba de vocalizaciones ultrasónicas inducidas por estrés en ratas adultas

Este Ejemplo ilustra el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antidepresivos en modelos animales.

El procedimiento utilizado se adaptó de la técnica descrita por Van Der Poel A.M, Noach E.J.K, Miczek K.A (1989) Temporal patterning of ultrasonic distress calls in the adult rat: effects of morphine and benzodiazepines. *Psychopharmacology* 97:147-8. Se dispusieron las ratas para una sesión de entrenamiento en una jaula con piso enrejado de acero inoxidable (MED Associates, Inc., St. Albans, VT). Se suministraron cuatro choques eléctricos (0,8 mA, 3s) cada 7s y posteriormente se registraron las vocalizaciones ultrasónicas (UV, 22KHz) con el sistema Ultravox (Noldus, Wageningen, Países Bajos) durante 2 min. Se usó un detector de ultrasonido modificado (modelo Mini-3) conectado a un micrófono para transformar el sonido ultrasónico en sonido audible. La señal se filtró luego y se envió a un ordenador en el que el software Ultravox registró cada tanda de UV que duraba más de 10ms. Las ratas fueron seleccionadas en base a la duración de su UV (>40s) y se sometieron a la prueba 4 h después del entrenamiento. Para la prueba, las ratas fueron dispuestas en la misma jaula que se utilizó para el entrenamiento. Se suministró un choque eléctrico (0,8 mA, 3s) y posteriormente se registró UV (duración y frecuencia) con el sistema Ultravox durante 2 min. Los compuestos de la presente invención se administraron por vía oral 60 min antes de la prueba.

Ejemplo 44

Prueba de nado forzado en ratas

Este Ejemplo ilustra también el estudio de eficacia de los compuestos de la presente invención como agentes antidepresivos en modelos animales.

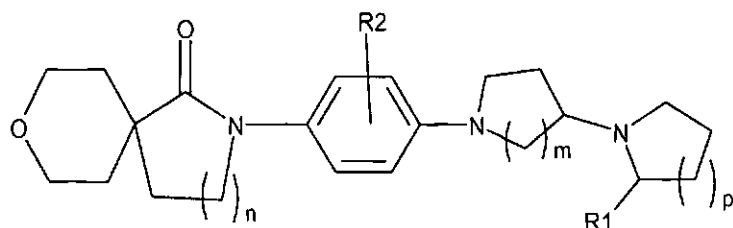
El procedimiento fue una modificación de aquel descrito por Porsolt et al. (1977) Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 266:730-2. Las ratas fueron dispuestas en cilindros de vidrio individuales (40 cm de alto, 17 cm de diámetro) que contenían agua (21°C) hasta una altura de 30 cm. Se realizaron dos sesiones de nado (una sesión de entrenamiento de 15 minutos seguida de una prueba de 6 minutos 24h después). Después de cada sesión de nado, las ratas fueron colocadas bajo una lámpara de calor para evitar la hipotermia. Se midió la duración de la inmovilidad durante la prueba de 6 min. Los compuestos de esta invención se administraron por vía oral dos veces (15 min después de la sesión de entrenamiento y 60 min antes de la prueba).

Aunque la invención se ha ilustrado mediante algunos de los ejemplos precedentes, no debe considerarse que está limitada por éstos, sino que más bien la invención incluye el área genérica tal como se ha descrito anteriormente en este documento. Pueden realizarse diversas modificaciones y realizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la misma.

REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde

m es 1 ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R₁ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄); y

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o CF₃; o

su sal o su enantiómero o diastereómero.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

n, m y p son 1;

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo; y

R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

n es 2 y m es 1; o

n es 1 y m es 2;

p es 1 ó 2;

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo; y

R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

4. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

94

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-(2-etil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-fluoro-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-
1-ona;

2-[2-fluoro-4-(2-isopropil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-[2-fluoro-4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

20 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-{4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-(2-metoximetil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-
1-ona;

30 2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

95

2-{4-[4-(2-etil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-[4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-{2-etil-4-[4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-{2-etil-4-[4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

20 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

30 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

96

2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

10 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; y

2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; o

15 su sal o su enantiómero o diastereómero.

5. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

20 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

30 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

97

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-[4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

10 2-[4-[4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-
aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

15 2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

20 2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

30 2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

98

2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; y

10 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; o

su sal o su enantiómero o diastereómero.

6. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste
en:

15 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

20 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

25 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

30 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

5 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[2-metil-4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

15 2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

20 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'S)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; y

25 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; o

su sal o su enantiómero o diastereómero.

7. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste
30 en:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

100

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

5 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

10 2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2R,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'R)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

15 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2R,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; y

20 2-[2-fluoro-4-((2S,3'R)-2-Metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; o

su sal o su enantiómero o diastereómero.

8. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

25 2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

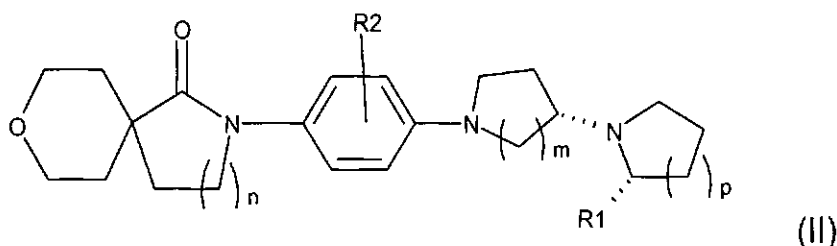
2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona;

30 2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-
espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; y
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-
espiro[5.5]undecan-1-ona; o
su sal o su enantiómero o diastereómero.

9. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (II):



donde R_1 , R_2 , m , n y p son como se definió en la reivindicación 1.

10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, o un diastereómero de los mismos en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o de una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, o un diastereómero de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica, cuyo compuesto es capaz de modular la función de los receptores H3 para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS), trastornos de ansiedad tales como ansiedad generalizada, trastorno de pánico y trastorno de estrés post-traumático, trastorno de depresión mayor, demencia de tipo Alzheimer (DAT), déficits cognitivos relacionados con enfermedades neurológicas elegidas de Alzheimer, Parkinson o Huntington, deterioro cognitivo asociado con el envejecimiento, deterioro cognitivo leve, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewis, déficits cognitivos asociados con las funciones intelectuales, trastornos relacionados con el sueño, déficit de la atención/trastorno de hiperactividad y depresión, y obesidad.

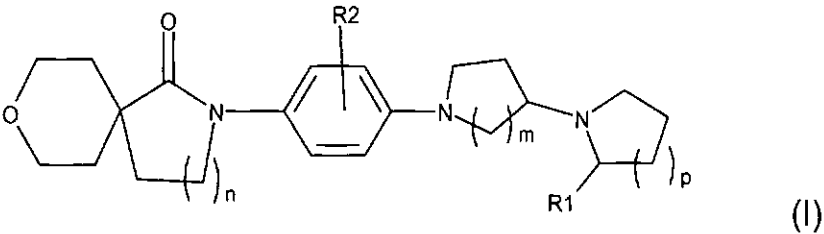
(02)

- 5 **12.** El uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno del sueño se selecciona del grupo que consiste en narcolepsia, trastorno del sueño con alteración del ritmo circadiano, apnea obstructiva del sueño, movimiento periódico de las extremidades y síndrome de las piernas inquietas, somnolencia excesiva y mareos debidos a efectos secundarios de una medicación.
- 10 **13.** El uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno del sueño es narcolepsia.
- 14.** El uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es deterioro cognitivo asociado con esquizofrenia (CIAS).
- 15 **15.** El uso según la reivindicación 11, en el que la enfermedad es demencia de tipo Alzheimer (DAT).

103

RESUMEN

La presente invención describe y reivindica una serie de carboxamidas N-fenil-bipirrolidina sustituidas de fórmula (I).



donde R₁, R₂, m, n y p son como se definió anteriormente en este documento. Más específicamente, los compuestos de esta invención son moduladores de los receptores H3 y, por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos, especialmente en el tratamiento y/o prevención de una variedad de enfermedades moduladas por los receptores H3, incluyendo enfermedades asociadas con el sistema nervioso central. Además, la presente invención también describe métodos para la preparación de carboxamidas N-fenil-bipirrolidina sustituidas e intermedios para ello.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/066666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D491/107 A61K31/438 A61K31/407 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/037257 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; APODACA RICHARD L [US]; DVORAK CURT A []) 6 May 2004 (2004-05-06) claims examples 51-54	1-15
A	EP 1 669 350 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 14 June 2006 (2006-06-14) claims	1-15
A	WO 2007/133561 A2 (NEUROGEN CORP [US]; XU YUELIAN [US]; CALDWELL TIMOTHY M [US]; XIE LING) 22 November 2007 (2007-11-22) page 68; table 1	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 February 2010

Date of mailing of the international search report

23/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kollmannsberger, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/066666

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 256 276 A (GROGAN CHARLES H ET AL) 14 June 1966 (1966-06-14) column 4, line 8 - line 43 examples 5,6,12,13 column 9, line 10 - line 28 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/066666

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004037257 A1	06-05-2004	AU 2003287206 A1 CA 2504272 A1 EP 1556046 A1 JP 2006505590 T	13-05-2004 06-05-2004 27-07-2005 16-02-2006
EP 1669350 A1	14-06-2006	AU 2004274309 A1 CA 2551037 A1 CN 1902177 A WO 2005028438 A1 US 2009203710 A1 US 2007105901 A1	31-03-2005 31-03-2005 24-01-2007 31-03-2005 13-08-2009 10-05-2007
WO 2007133561 A2	22-11-2007	AU 2007249925 A1 CA 2651654 A1 EP 2021004 A2 JP 2009536651 T KR 20090015956 A US 2008247964 A1	22-11-2007 22-11-2007 11-02-2009 15-10-2009 12-02-2009 09-10-2008
US 3256276 A	14-06-1966	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

107

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2009/066666

International filing date (day/month/year)
04.12.2009

Priority date (day/month/year)
05.12.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D491/107 A61K31/438 A61K31/407 A61P25/00

Applicant
SANOFI-AVENTIS

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

3/5710
COMPUTER
ENTERED
mm

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office

D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Kollmannsberger, M

Telephone No. +49 89 2399-7364



108

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2009/066666

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

109

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2009/066666

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 State of the art

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2004/037257 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; APODACA RICHARD L [US]; DVORAK CURT A []) 6 May 2004 (2004-05-06)
- D2 EP 1 669 350 A1 (BANYU PHARMA CO LTD [JP]) 14 June 2006 (2006-06-14)
- D3 WO 2007/133561 A2 (NEUROGEN CORP [US]; XU YUELIAN [US]; CALDWELL TIMOTHY M [US]; XIE LING) 22 November 2007 (2007-11-22)
- D4 US 3 256 276 A (GROGAN CHARLES H ET AL) 14 June 1966 (1966-06-14)

In the following paragraphs references to the above documents relate to the parts indicated in the search report unless specified otherwise.

2 Novelty

The claims are novel over D1-D2 because of the spiro ring and over D3/D4 at least because of the bipyrrolidine/bipiperidine moiety.

3 Inventive step

D1/D2 disclose structurally similar histamine h3 receptor ligands showing the phenyl-bipyrrolidine/bipiperidine part of the presently claimed compounds. These compounds lack the spiro group of present claim 1. Starting from these compounds as closest prior art the present application solves the problem of finding further histamine h3 receptor ligands. The proposed solution (i. e. the attachment of the spiro group at the phenyl ring) is not obvious for a man skilled in the art. D3 discloses spiro compounds, but the basic structure is different. D3 discloses similar spiro ring systems in compounds lacking the

phenyl-bipyrrolidine/bipiperidine part but the mono-oxo substitution is not disclosed and it is not clear whether the compounds of D4 act at the histamine h3 receptor or via a different route.

Re Item VII

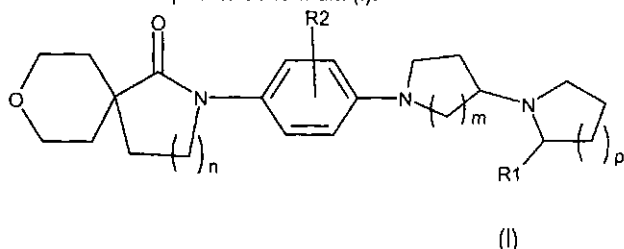
Certain defects in the international application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D4 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 491/107	
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s) SANOFI	
(30) Prioridad	(31) Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) ZHONGLI GAO Y OTROS	
	61/120,087	05/12/2008	US	(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
	0955909	28/08/2009	FR		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05/07/2011				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 10/06/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 04/12/2009				N° publicación: WO 2010/065798 A1	
No. de solicitud PCT/US2009/066666					
(54) Título: TETRAHIDROPIRAN ESPIRO PIRROLIDINONA Y PIPERIDINONA SUSTITUIDAS, SU PREPARACIÓN Y SU USO TERAPÉUTICO					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de fórmula (I):



donde

m es 1 ó 2;

n es 1 ó 2;

p es 1 ó 2;

R₁ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), CF₃, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄); y

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄) o CF₃; o su sal o su enantiómero o diastereómero.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

n, m y p son 1;

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo; y

R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

n es 2 y m es 1; o

n es 1 y m es 2;

p es 1 ó 2;

R₁ es metilo, etilo, isopropilo, n-propilo o metoximetilo; y

R₂ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo o CF₃.

4. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[3-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-metil-4-((2R,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-(2-etil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-fluoro-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-(2-isopropil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-fluoro-4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-(2-metoximetil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[3-fluoro-4-(2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-9-oxa-2-aza-espiro[5.5]undecan-1-ona;

2-[4-4-(2-etil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-4-(2-isopropil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-(2-propil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-4-((S)-2-metil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

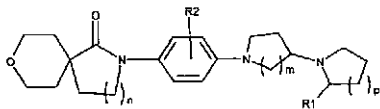
2-[4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[4-((S)-2-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-2-trifluorometil-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

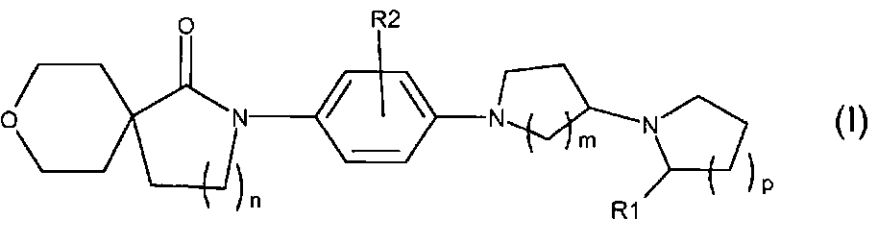
2-[2-etil-4-4-(2-propil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

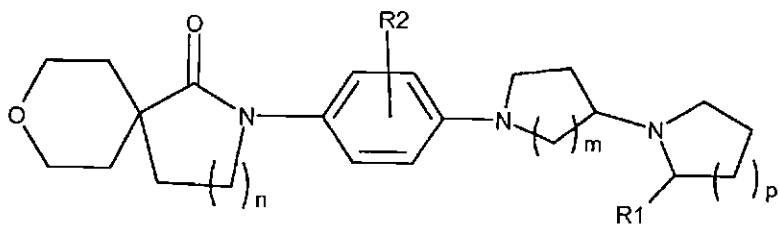
2-[2-etil-4-4-(2-metoximetil-pirrolidin-1-il)-piperidin-1-il]-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;

2-[2-etil-4-((2S,3'S)-2-metil-[1,3']bipirrolidinil-1'-il)-fenil]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decan-1-ona;



(I)





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

114



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049350

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1613 TASA ANUAL A#OS 13 a 16 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE D	698.000.00	698.000.00
				\$698.000.00

SON: **SEISCIENTOS NOVENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-068492-00000-0000

Fecha: 2011-06-02 11:19:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

COLO: 00751-841-006-8

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

Mayo 24 de 2011 - 06:50:17

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

115



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049405

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-068492- -00000-0000

Fecha: 2011-06-02 11:19:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

COLO: 00751-841-006-8

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mai: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:19

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

116

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051964

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2011 - 06:46:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768475	30/05/2011	32.833.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-068492- -00000-0000

Fecha: 2011-06-02 11:19:51

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 118

COLO: 00751-841-006-8

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

Mayo 31 de 2011 - 06:46:44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

117

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051965

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2011 - 06:46:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768475	30/05/2011	32.833.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-068492- -00000-0000

Fecha: 2011-06-02 11:19:51
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 118

COLO: 00751-841-006-8

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

Mayo 31 de 2011 - 06:46:44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

118

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0051966

Bogotá D.C., Mayo 31 de 2011 - 06:46:37

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768475	30/05/2011	32.833.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-068492- -00000-0000

Fecha: 2011-06-02 11:19:51

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 118

COLO: 00751-844-006-8

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

Mayo 31 de 2011 - 06:46:44

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	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 ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI

REFERENCIA	Radicación No.	11 068492
	Solicitud internacional	PCT/US2009/066666
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

12419

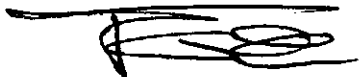
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 AGO. 2011
adpa11