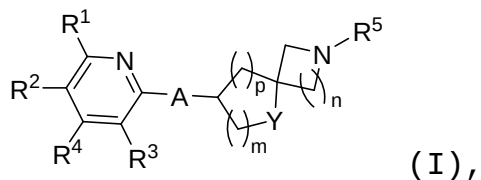


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (I):



o un *N*-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del *N*-óxido de este, en donde:

A es un heterociclo de 6-8 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno del anillo y se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^A ;

cada R^A es independientemente alquilo C_{1-3} , halógeno, =O, OH, hidroxialquilo C_{1-3} , o haloalquilo C_{1-3} ;

Y es un enlace, S, O, CH_2 , CHF, CF_2 , o $C(OH)H$;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

p es 1 o 2;

R^1 es H, halógeno, CN, OH, NO_2 , $-N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{2-6} , alqueno C_{2-6} ,

alquinilo C₂₋₆, alcoxí C₁₋₆, -[O]₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₆, -[O]₀₋₁-arilo C₆₋₁₀, -[O]₀₋₁-heterociclo de 4-8 miembros o -[O]₀₋₁-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclo y el heteroarilo comprenden cada uno 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R¹ es alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxí C₁₋₆, -[O]₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₆, -[O]₀₋₁-arilo C₆₋₁₀, -[O]₀₋₁-heterociclo de 4-8 miembros, -[O]₀₋₁-heteroarilo de 5-10 miembros, -NH-cicloalquilo C₃₋₆, --NH-arilo C₆₋₁₀, -NH-heterociclo de 4-8 miembros, -NH-heteroarilo de 5-10 miembros, -N(alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₆, -N(alquilo C₁₋₆)-arilo C₆₋₁₀, -N(alquilo C₁₋₆)-heterociclo de 4-8 miembros, o -N(alquilo C₁₋₆)-heteroarilo de 5-10 miembros, R¹ se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OH, =O, SO₂, y alquilo C₁₋₃;

R² es H, halógeno, CN, OH, -N(R⁶)(R⁷), alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆, haloalcoxí C₁₋₆, heteroalquilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, o

heterociclo de 4-8 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S;

R³ es halógeno, alquileo C₀₋₆-CN, OH, -N(R⁶)(R⁷), alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-NHC(O)alquilo C₁₋₆, alquileo C₁₋₆-C(O)NHalquilo C₁₋₆, alquileo C₀₋₆-Cyc, O-alquileo C₀₋₆-Cyc, NH-Cyc, N(alquilo C₁₋₆)-Cyc, o C(O)Cyc;

Cyc es cicloalquilo C₃₋₁₂, heterocicloalquilo C₃₋₆, espirocicloalquilo C₅₋₁₂, heteroespirocicloalquilo C₅₋₁₂, arilo C₆₋₁₀, heterociclo de 4-12 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, el heterociclo o heteroarilo comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, y S, y Cyc se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes R^{3a};

cada R^{3a} se selecciona independientemente de halógeno, CN, OH, =O, =N(alquilo C₁₋₆), SO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆,

alquilenos C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{0-6} -C(O)alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{0-6} -NH₂, alquilenos C_{0-6} -NH(alquilo C_{1-6}), alquilenos C_{0-6} -N(alquilo C_{1-6})₂, -S-alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{0-6} -SO₂alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{0-6} -C(O)NH₂, alquilenos C_{0-6} -C(O)NH(alquilo C_{1-6}), alquilenos C_{0-6} -C(O)N(alquilo C_{1-6})₂, alquilenos C_{0-6} -NHC(O)alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{0-6} -COOH, alquilenos C_{0-6} -CO₂alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{0-6} -cicloalquilo C_{3-6} , y alquilenos C_{0-6} -heterociclo de 3-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R⁴ es H, halógeno, CN, OH, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} ;

R⁵ es -CO₂-Z, o un bioisómero de este;

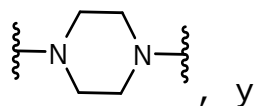
cada R⁶ y R⁷ es independientemente H, alquilo C_{1-6} , C(O)-alquilo C_{1-6} , espiro o cicloalquilo C_{8-14} bicíclico, heterociclo de 8-14 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R⁶ o R⁷ es distinto de H, se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, =O, SO₂, OH, alquilenos C_{0-6} -

NH₂, alquileo C₀₋₆-NH(alquilo C₁₋₆),
 alquileo C₀₋₆-N(alquilo C₁₋₆)₂, alquileo
 C₀₋₆-SO₂alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alcoxi
 C₁₋₆, o

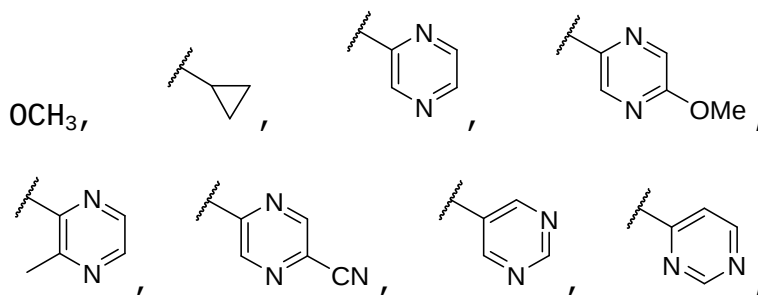
R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al que se unen,
 forman un heterociclo de 4-10 miembros que
 comprende 0-2 heteroátomos del anillo
 adicionales independientemente seleccionados
 de N, O, y S; y

Z es alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇,
 cicloalquilo C₃₋₆, o alquino C₂₋₆, y Z se
 sustituye con 0, 1, 2, o 3 alcoxi C₁₋₆ o
 cicloalquilo C₃₋₆;

con la condición de que cuando R¹ y R⁴ son
 cada uno H, m y p son cada uno 1, y A es



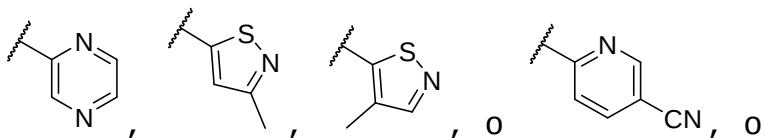
(a) R² es H, Y es CH₂, n es 1, y R³ es CH₃,



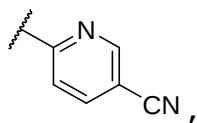
*c1ccsc1

0

(c) R^2 es H, Y es un enlace, n es 1, y R^3 es

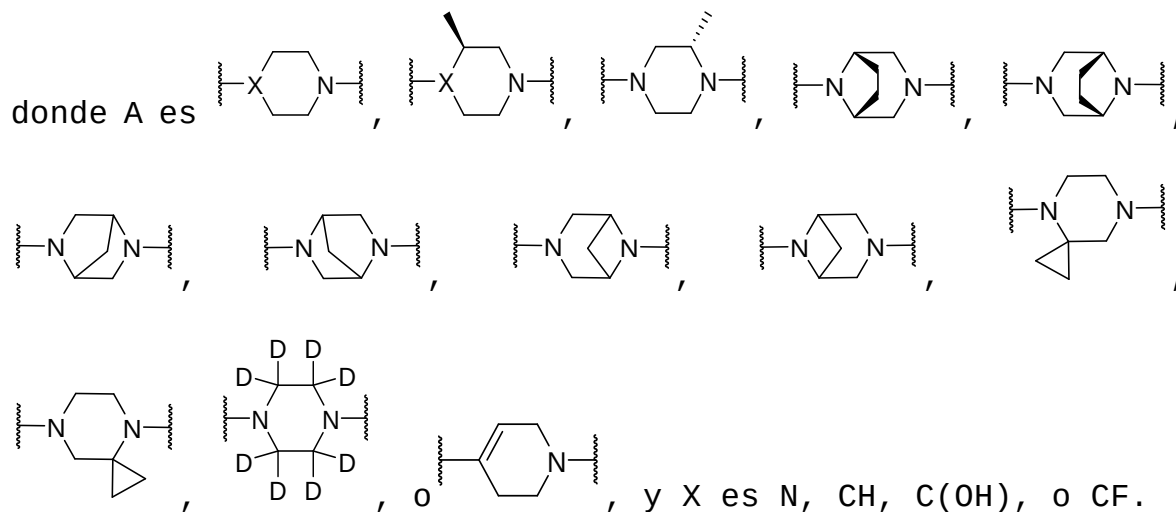


(d) R^2 es H, Y es un enlace, n es 2, y R^3 es

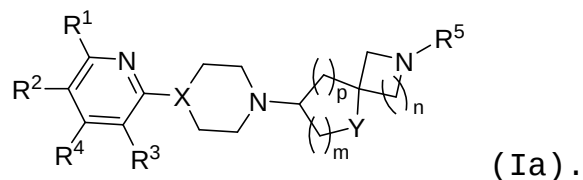


entonces R^5 no es $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ o $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_3$.

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en



3. El compuesto o la sal de la reivindicación 2, que tiene una estructura de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



4. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Y es CH₂, CHF, CF₂, o C(OH)H.

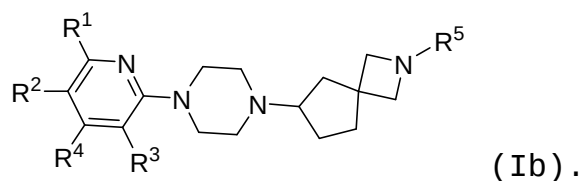
5. El compuesto o la sal de la reivindicación 4, en donde Y es CH₂.

6. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde m es 1.

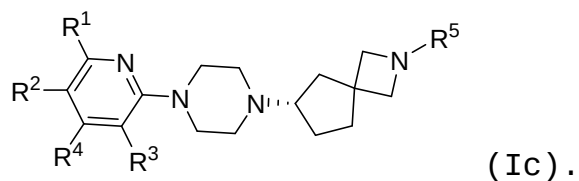
7. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde n es 1.

8. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde p es 1.

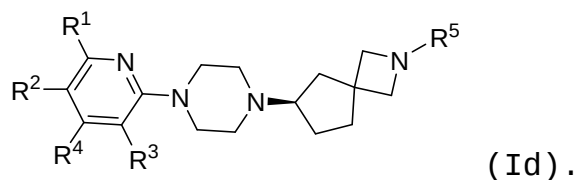
9. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que tiene una estructura de la Fórmula (Ib):



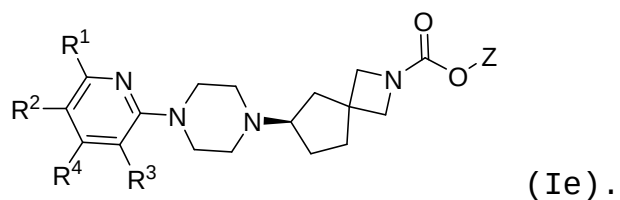
10. El compuesto o la sal de la reivindicación 9, que tiene una estructura de la Fórmula (Ic):



11. El compuesto o la sal de la reivindicación 9, que tiene una estructura de la Fórmula (Id):



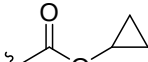
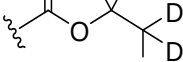
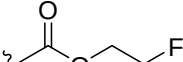
12. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, que tiene una estructura de la Fórmula (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

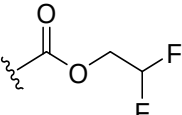
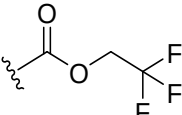
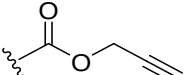
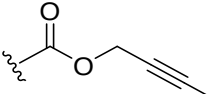


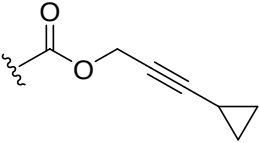
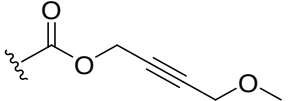
13. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R⁵ es un bioisómero de CO₂Z

y se selecciona del grupo que consiste en

consiste en CO₂alquilo C₁₋₇,

 ,  , 

 ,  ,  , 

 , y .

16. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R¹ es H, halógeno, CN, OH, -N(R⁶)(R⁷), alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆.

18. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R² es H, halógeno, CN, OH,

$-N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} .

19. El compuesto o la sal de la reivindicación 18, en donde R^2 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o haloalcoxi C_{1-6} .

20. El compuesto o la sal de la reivindicación 19, en donde R^2 es H o halógeno.

21. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde cada R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o C(O)-alquilo C_{1-6} .

22. El compuesto o la sal de la reivindicación 21, en donde cada R^6 y R^7 son independientemente H o alquilo C_{1-6} .

23. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde al menos un R^6 y R^7 , junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 0-2 heteroátomos del anillo adicionales independientemente seleccionados de N y O.

24. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde R^4 es H o halógeno.

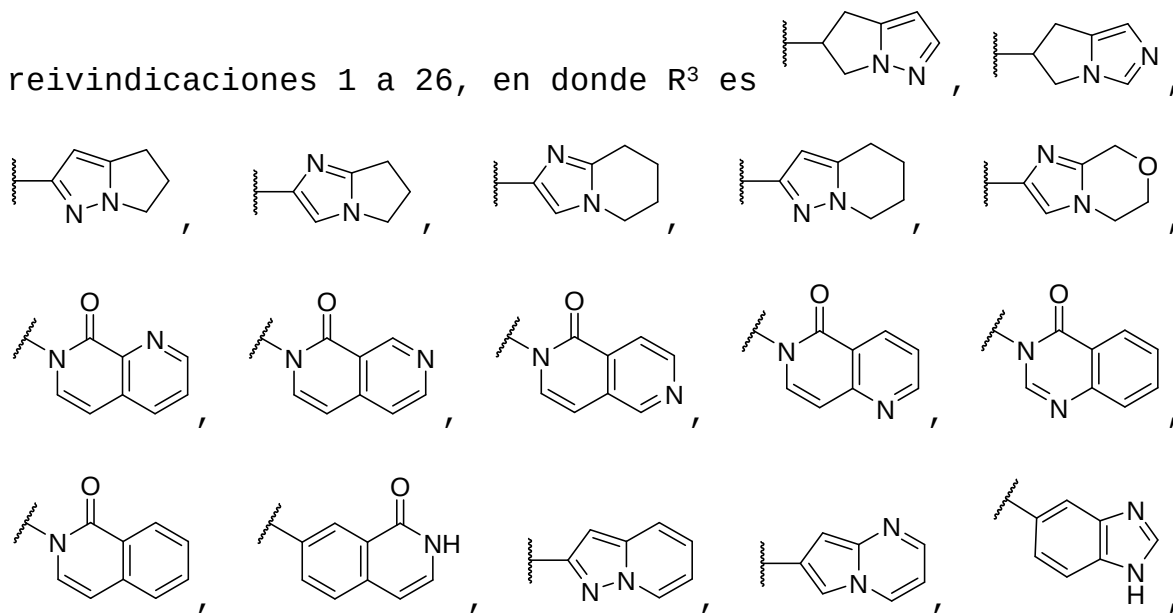
25. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde al menos uno de R^1 , R^2 , y R^4 es halógeno.

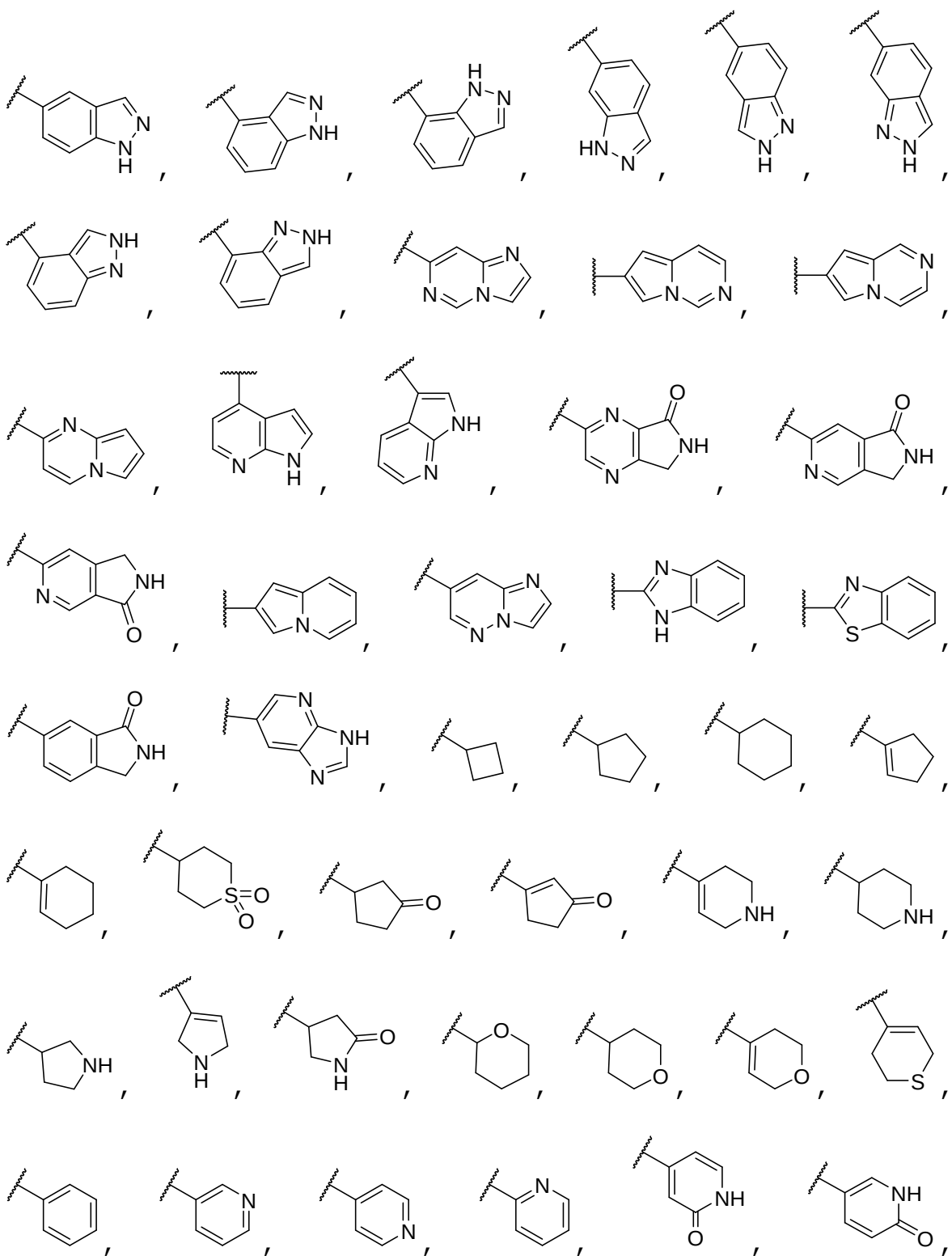
26. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde al menos uno de R^1 , R^2 , y R^4 es F.

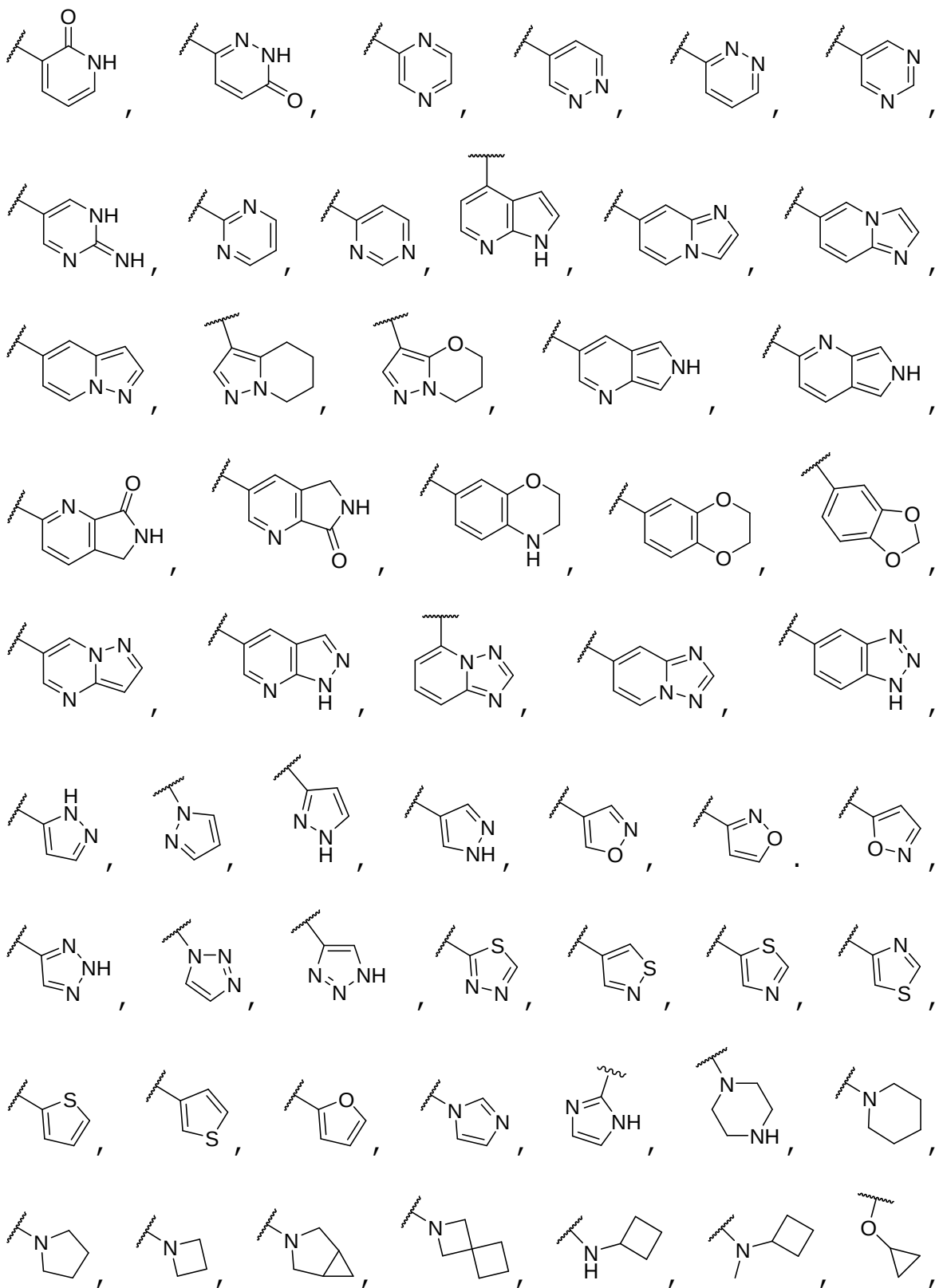
27. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde R^3 es $-[O]_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-[O]_{0-1}$ -arilo C_{6-10} , $-[O]_{0-1}$ -heterociclo de 4-8 miembros, o $-[O]_{0-1}$ -heteroarilo de 5-10 miembros, y R^3 se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a} .

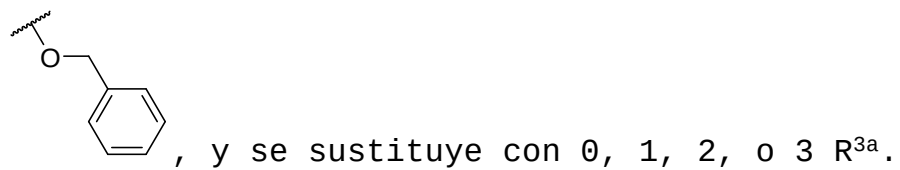
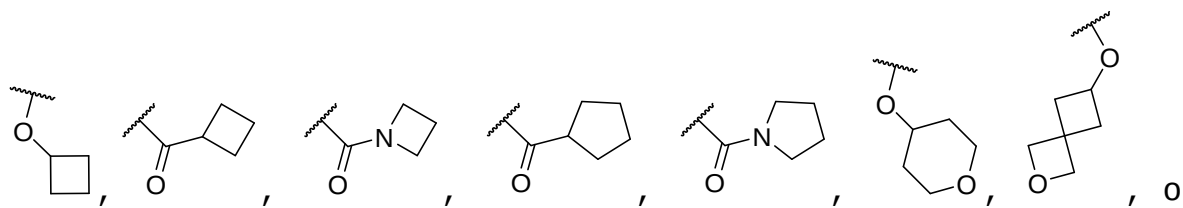
28. El compuesto o la sal de la reivindicación 27, en donde R^3 es cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo de 5-10 miembros, o heterociclo de 4-8 miembros, y R^3 se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a} .

29. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde R^3 es

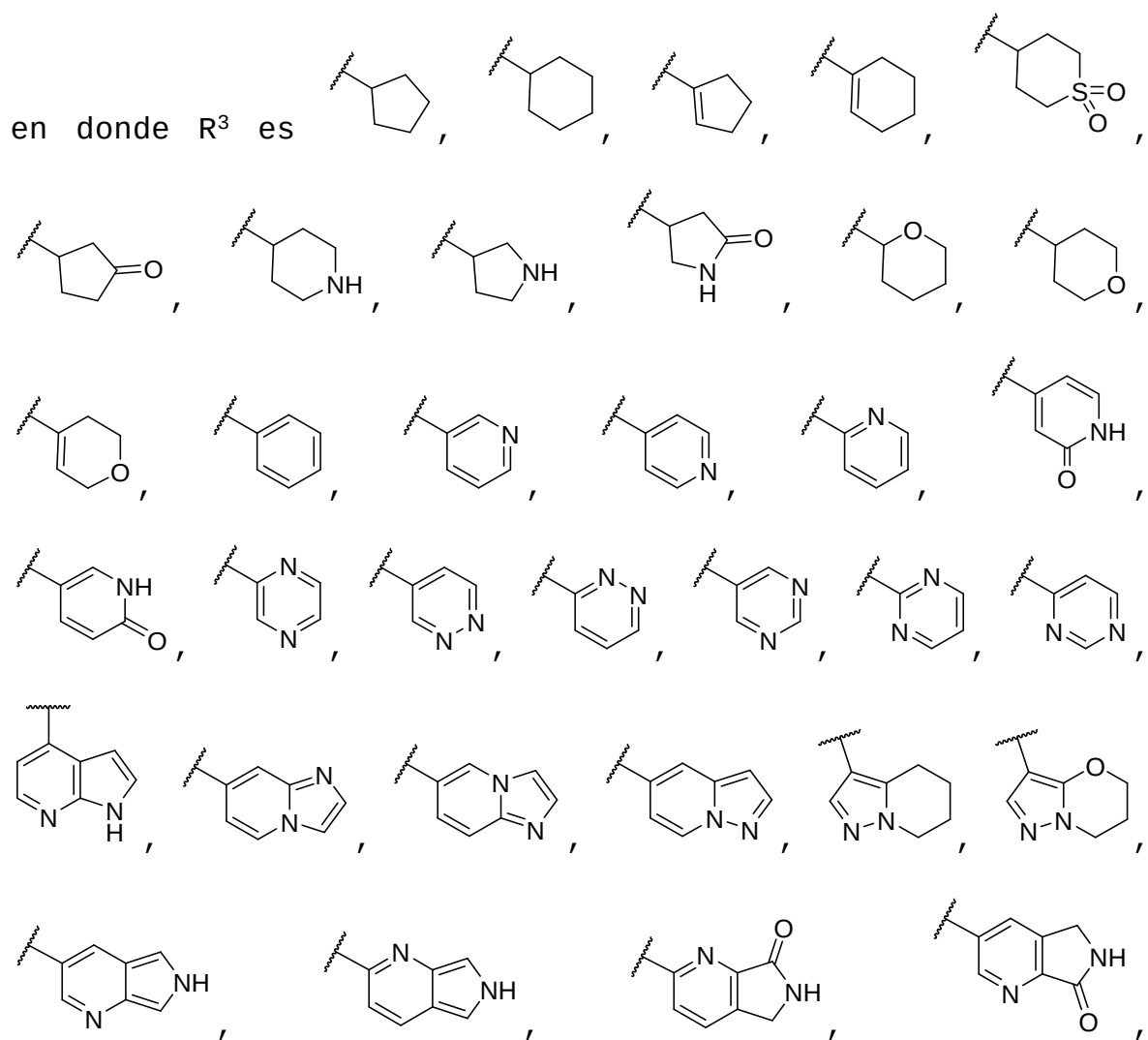


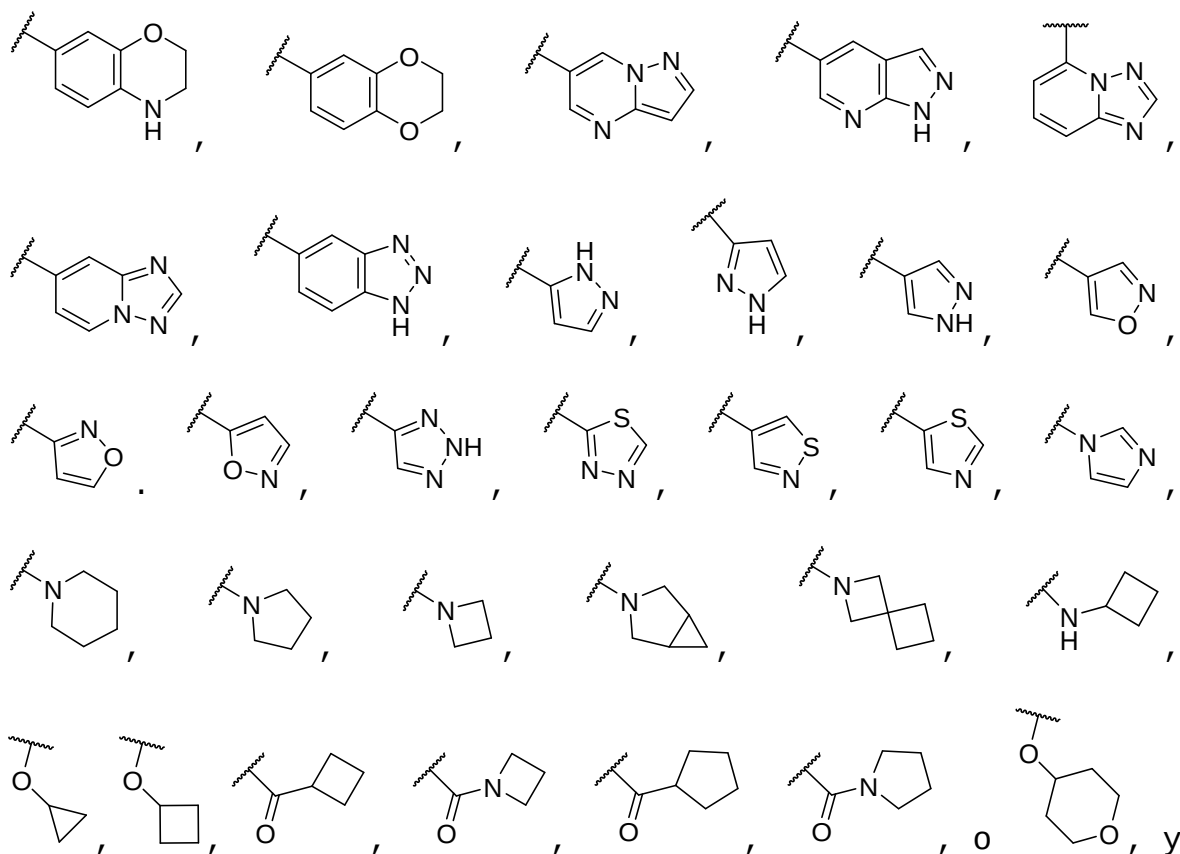






30. El compuesto o la sal de la reivindicación 29,





se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a} .

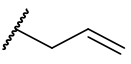
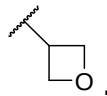
31. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde R^3 no se sustituye.

32. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, en donde R^3 se sustituye con 1 o 2 R^{3a} .

33. El compuesto o la sal de la reivindicación 32, en donde R^3 se sustituye con 1 R^{3a} .

34. El compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, 32 y 33, en donde al menos un R^{3a} es halógeno, CN, OH, =O, SO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₁₀, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilenos

C_{1-6} -N(alquilo C_{1-6})₂, -S-alquilo C_{1-6} , NHC(O)alquilo C_{1-6} , alquilenos C_{1-6} -NHC(O)alquilo C_{1-6} , o alquilenos C_{0-6} -heterociclo de 3-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

35. El compuesto o la sal de la reivindicación 34, en donde al menos un R^{3a} es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2OH , $C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3 , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, F, CN, =O, SO_2 , OH, OCH_3 , OCH_2CH_3 , $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$, CH_2OCH_3 , CH_2OCF_3 , SCH_3 , $N(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, CD_3 , , o .

36. El compuesto o la sal de la reivindicación 35, en donde al menos un R^{3a} es CH_3 , CH_2CH_3 , F, CN, OH, OCH_3 , CF_3 , CH_2OH , o $OCHF_2$.

37. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se recita en la Tabla A.

38. La sal de la reivindicación 37, en donde la sal se selecciona de HCl, $HCl \cdot H_2O$, maleato y maleato $\cdot H_2O$.

39. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediados por M4 (o asociado a M4) en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva

del compuesto o la sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38.

41. El método de la reivindicación 40, en donde la enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o psicosis, dolor, adicción, un trastorno del sueño, un trastorno cognitivo (p. ej., deterioro cognitivo leve), enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discinesia, boca seca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, trisomía 21 (síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, psicosis de la enfermedad de Alzheimer, psicosis relacionada con la demencia, trastorno bipolar, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastornos priónicos, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis

42. El método de reivindicación 41, en donde la enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer,

esquizofrenia, dolor, adicción, enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, y trastorno del sueño.