SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-070819- -00000-0000

Fecha: 2014-04-02 16:49:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-086051- -00004-0000

Fecha: 2014-04-02 16:48:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

Industria y C

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTOS DE QUINUCLIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTINICO ALFA-7.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** BRISTOL MYERS SQUIBB.

DOMICILIO PRINCENTON, ESTADOS UNIDOS.

74. **APODERADO** ALVARO CORREA.

22. **BOGOTÁ, D.C.,** 4 DE ABRIL DE 2014

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-070819- -00000-0000

Fecha: 2014-04-02 16:49:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCI
CONVERSIÓN, I

No. 12-086051- -00004-0000

Fecha: 2014-04-02 16:48:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención
[ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

[ ] Persona Natural [X] Persona Juridica

Bristol-Myers Squibb Company

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa [ ] Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [X] Otra

Documento de Identificación [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	Route 206 & Providence Line Road, Princeton, NJ 08540, Estados Unidos de América	Princeton
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

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

3. Datos del apoderado:

Correa Ordoñez, Alvaro	79,143,366	20,281
Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Dirección del titular	Ciudad
AV. 82 No. 10 62	Route 206 & Providence Line Road, Princeton, NJ 08540, Estados Unidos de América	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
alvaro.correa@bakermckenzie.com	3762211	6341500

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

4. Datos del trámite:

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente No.	Expediente No. 12.086.051 ~~12.860.051~~	Expediente No.
De:	No. de divisionales 1	Expediente No.
A:		

5. Comprobante de Pago No 14-14296 **Fecha** / / 2014

6. Anexos

X	Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
X	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
X	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
X	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma

Alvaro Corre Ordoñez
Nombre y apellidos

Firma

C.C. 79.143.366

20,281
Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 14 / 042
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0014296

Bogotá D.C., Febrero 07 de 2014 - 08:04:24

RECIBIDO DE : BAKER NI 900.532.339

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	596562083	06/02/2014	129.666.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
**-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-070819- -00000-0000
Fecha: 2014-04-02 16:49:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-086051- -00004-0000
Fecha: 2014-04-02 16:48:59 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 04 / 02 (AAAA / MM / DD)	Recorrido: 4
Tipo de Radicación: Entrada: X Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	12-86051	4	7
2	14-70819	0	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 4 ARCHIVOS;
Y EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS
EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (4)

COMPUESTOS DE QUINUCLIDINA COMO LIGANDOS DEL RECEPTOR DE ACETILCOLINA NICOTINICO ALFA-7

Antecedentes de la Invención

La invención se refiere generalmente a compuestos de la fórmula I, incluyendo sus sales, así como composiciones y métodos para usar los compuestos. Los compuestos son ligandos, agonistas y agonistas parciales para el receptor $\alpha 7$ nicotínico y pueden ser útiles para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos efectivos y neurodegenerativos.

La esquizofrenia es un serio trastorno mental, que afecta aproximadamente a 1% de la población. Su curso progresivo se traduce en un deterioro importante del funcionamiento mental y social y comúnmente lleva al desarrollo de otras patologías. La susceptibilidad comúnmente ronda en familias, considerándose importantes los factores tanto genéticos como ambientales. Los costos directos e indirectos de la enfermedad se estiman en decenas de miles de millones de dólares anualmente tan sólo en los Estados Unidos.

Los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo elevado de suicidio (aproximadamente un riesgo de 10% del tiempo de vida). Tienen un incremento de 2.5 veces en mortalidad por cualquier causa, dando como resultado una

expectativa de vida reducida en un 20%. El inicio de enfermedad puede traducirse en una cascada de factores de estilo de vida no saludables y comportamientos que elevan el riesgo de varias afecciones y en consecuencia el riesgo de muerte.

El inicio de la esquizofrenia es muy común en la adolescencia tardía o adultez temprana, y los episodios recurren a lo largo de la vida. La enfermedad se caracteriza por la expresión de tres dominios de síntomas distintos: positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas psicóticos o positivos incluyen delirios, alucinaciones, trastornos de pensamiento y paranoia. Los síntomas negativos incluyen afecto negativo, retraimiento social y anhedonía. La disfunción cognitiva incluye déficits de atención, memoria de trabajo y función ejecutiva. La patofisiología de la esquizofrenia no se entiende bien, sin embargo, la mayoría de los expertos creen que es un trastorno multifactorial en el cual juegan un papel factores biológicos, genéticos y ambientales. Las terapias más actuales se dirigen al sistema dopaminérgico y han dado como resultado la insinuación de que un exceso de neurotransmisión dopaminérgica subyace al menos algunos expertos de la esquizofrenia. Esta teoría recibió más apoyo a partir de descubrimientos de que fármacos que incrementan los niveles de dopamina causan psicosis similares a los síntomas positivos de la enfermedad. Asimismo, el

análisis post mortem de cerebros de pacientes esquizofrénicos indica números incrementados de receptores de dopamina D2. Aunque agentes antipsicóticos más nuevos, conocidos como antipsicóticos atípicos, los cuales son activos en varios receptores de neurotransmisores adicionales, han sido introducidos en la década pasada, estos agentes aún comparten eficacia contra el receptor de dopamina D2. Todos los agentes actualmente usados tienen también limitaciones importantes. Aunque los síntomas positivos generalmente se reducen en una mayoría de los pacientes, estos fármacos hacen poco por aliviar los síntomas negativos y déficits cognitivos que son comunes y a menudo más debilitantes. Además, los agentes antipsicóticos tienen un número de efectos secundarios no deseados y limitantes.

La nicotina está entre los pocos agentes que tienen un efecto positivo en la función cognitiva. Muchos esquizofrénicos fuman; el índice en pacientes es 2-4 veces aquél de la población general, y hasta 90% en esquizofrénicos quienes han sido institucionalizados fuman. Este hábito de fumar ha sido caracterizado como una forma automedicación.

Los receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChRs) son canales iónicos regulados por ligandos pentaméricos que están ampliamente dispersos a lo largo del sistema nervioso central y periférico. Estos canales son canales de calcio de rápida desensibilización los cuales, cuando son abiertos,

incrementan la concentración intracelular del ión de Ca^{++}. Aunque existen 12 receptores individuales, los receptores nicotínicos más abundantes en el cerebro son $\alpha4\beta2$ y $\alpha7$. El complejo $\alpha4\beta2$ ha sido identificado como el sitio de nicotina de "alta afinidad". El receptor $\alpha7$ homo-pentamérico se une selectivamente al producto natural, α-bungarotoxina, lo cual ha permitido su ubicación y medición relativamente fáciles. El receptor $\alpha7$ es expresado principalmente en la corteza, hipocampo y regiones límbicas subcorticales y comúnmente se presenta pre-sinápticamente. La ubicación de nAChRs $\alpha7$ en áreas implicadas con aprendizaje y memoria ha llevado a estudios usando tanto ratones con gen suprimido como manipulación farmacológica. Está implicado en la regulación sensorial, memoria y plasticidad neuronal. Los agonistas de $\alpha7$ han demostrado incrementar la liberación de neurotransmisores en roedores, incluyendo dopamina, serotonina, glutamato y GABA. Los compuestos que se unen selectivamente al receptor $\alpha7$, tales como agonistas y agonistas parciales de $\alpha7$, han mostrado mejorar funciones de aprendizaje y memoria en animales normales y de edad avanzada, déficits de memoria inducidos por escopolamina inversa, déficits inversos en cognición inducidos por antagonistas de NMDA, déficits por regulación inducida farmacológicamente inversa, por ejemplo, interrupción de regulación inducia por anfetaminas, y poseer algunas

propiedades ansiolíticas. Los agonistas de α7 de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de esquizofrenia y trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia.

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodgenerativo progresivo, que resulta en la pérdida general de funciones cognitivas. La incidencia se incrementa con la edad, al grado de que 25-50% de todos los individuos de más de 85 años se calcula que sufrirán de algún grado de demencia. Un diagnóstico del Alzheimer implica que la expectativa de vida restante se reduce a la mitad, en comparación con adultos normales.

Los signos clínicos de la enfermedad de Alzheimer son deterioro cognitivo progresivo, capacidad reducida de llevar a cabo las actividades de la vida diaria y síntomas neurosiquiátricos o cambios en comportamiento. En las etapas avanzadas de la enfermedad, el deterioro de la musculatura y movilidad pueden llevar a incapacidad de alimentarse uno mismo, y eventualmente a que el paciente se quede confinado a la cama. El lenguaje se ve severamente desorganizado, y después se pierde completamente. Los pacientes no son capaces de llevar a cabo tareas incluso simples independientemente y requieren de supervisión constante. El costo del cuidado institucional constituye casi 70% del costo de la enfermedad. Por lo tanto, se requieren ampliamente

terapias que incrementen la función cognitiva y retrasen la institucionalización.

La enfermedad de Alzheimer ha mostrado en varios estudios ir acompañada por una reducción en los receptores nicotínicos en la corteza e hipocampo. Se ha reportado que las inyecciones de nicotina o parches dérmicos de nicotina mejoran significativamente la atención, memoria y aprendizaje en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Aunque existe una pérdida progresiva de receptores nicotínicos durante el curso de la enfermedad de Alzheimer, las neuronas $\alpha 7$ son relativamente dispersas, en comparación con los receptores $\alpha 4$ más abundantes. Recientemente, la administración de agonistas de $\alpha 7$ nicotínicos selectivos ha demostrado incrementar el funcionamiento cognitivo en pacientes de Alzheimer cuando son dosificados tanto como 8 semanas. Estos datos clínicos concuerdan con datos preclínicos que muestran que los agonistas y agonistas parciales $\alpha 7$ mejoran el aprendizaje y funciones de memoria en animales normales y de edad avanzada y los déficits de memoria inducidos por escopolamina inversa. Así, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento y prevención de enfermedad de Alzheimer. El péptido amiloide Aβ42 ha mostrado unirse al receptor nicotínico $\alpha 7$ (Wang et al., J. Biol. Chem., 2000, 275:5626-5632; J. Neurochem. 2000, 75:1155-1161). Esta asociación puede facilitar la agregación

de Aβ42, que se cree es importante en los efectos tóxicos de Aβ42, y también puede causar desregulación de la señalización a través de los receptores nicotínicos α7. La supresión del gen receptor a7 mejora los déficits cognitivos y patología sináptica en un modelo de ratón de enfermedad de Alzheimer (Dziewczapolski et al., J. Neuroscience, 2009, pág. 8805-8815). Los compuestos de la presente invención pueden interrumpir la interacción de los receptores Aβ42 y α7. El tratamiento con agonistas y agonistas parciales de α7 puede representar un enfoque para modificación de la enfermedad en la enfermedad de Alzheimer. Los receptores de α7 también pueden mediar procesos inflamatorios en condiciones neurodegenerativas, tales como enfermedad de Alzheimer (Conejero-Goldberg et al., Neurosci. and Biobehav. Rev., 2008, 32, pp. 693-706). Los agonistas y agonistas parciales de α7 de la presente invención pueden ser útiles para reducir inflamación en enfermedades y trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer.

El receptor de α7 también ha mostrado estar implicado en la reducción de inflamación por medio del nervio vago. Además, el receptor de α7 es expresado en sinoviocitos de pacientes de RA y OA, y los agonistas de α7 han demostrado inhibir la cascada proinflamatoria que ocurre en la articulación reumatoide (Waldberger et al., Arthritis and Rheumatism, vol. 58, pág. 3439-3449). Así, los compuestos de

la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias, tales como artritis reumatoide y osteoartritis.

Los receptores nicotínicos que contienen la subunidad α7 están presentes en mastocitos de la mucosa que se sabe están implicados en hipersensibilidad gastrointestinal (Kageyama-Yahara et al., Biochem and Biophys, Research Commun., 2008, v. 377, pág. 321-325). El agonista de α7 GTS-21 inhibe la desgranulación inducida por antígeno de mastocitos de mucosa, sugiriendo que los agonistas de α7 podrían ser útiles en el tratamiento de condiciones intestinales hipersensibles, tales como colitis ulcerativa.

En un reporte reciente (Marrero et al., JPET Fast Forward, 28 de septiembre de 2009, DOI: 10.1124/jpet.109.154633), un agonista de α7 demostró reducir el incremento de peso y el consumo de alimento y reducir los niveles en plasma elevados de triglicéridos, glucosa, hemoglobina glicada y TNFa en un modelo de ratón de diabetes tipo II (ratones db/db que tienen déficit en receptores de leptina). Los agonistas y agonistas parciales de α7 de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de diabetes.

Las siguientes referencias proporciona revisiones generales del sistema de receptor nicotínico y receptores y

ligandos de α7: Picciotto y Zoli, *J. Neurobio*. (2002) **53**:641-655; Brening, *et al*, *Ann Reports in Med. Chem*. (2005) **40**:3-16; Dani y Bertrand, *Ann. Rev. Pharm. Tox.* (2007) **47**:699-729; Olincy y Stevens, *Biochem. Pharmacol.* (2007) **74**:1192-1201; Broad, *et al*, *Drugs Future* (2007) **32** (2):161-70; de Jonge y Ulloa, *Brit. J. Pharmacol*. (2007) **151**:915-929; Romanelli, *et al.*, *ChemMedChem* (2007) **2**(6):746-767; Lightfoot et al., Progress in Medicinal Chemistry (2008), v. 46, pág. 131-171; Concotta et al., Current Opinion in Investigational Drugs (2008), v. 9, pág. 47-56; Leiser et al., Pharmacol and Therapeutics (2009), doi:10:1016j.pharmthera.2009.03.009).

Los ligandos para el receptor de α7 nicotínico han sido descritos en las referencias anteriores, y también en la solicitud de patente de E.U.A. publicación U.S. 2007004715, WO 2008/000469, WO 2003/092580, WO 2004/000,469, EP 337,547, EP 452,101 y C.J. Swain, *et al.*, *J. Med. Chem.*, (1992) **35**:1019-1031.

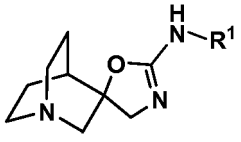
La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos y son ligandos para el receptor de α7 nicotínico y pueden ser útiles para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos afectivos y neurodegenerativos. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de su mecanismo de acción, unión, eficacia de

inhibición, selectividad de objetivo, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

Breve Descripción de la Invención

La invención abarca compuestos de la fórmula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y composiciones y métodos de tratamiento que usan estos compuestos. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central.

Un aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I, o un estereoisómero del mismo,



I

en donde:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, indolilo, 2-indolonilo, benzisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo,, tiazolopiridinonilo, tiazolopirazinilo, tiazolopirimidinilo,

triazolopiridinilo, triazolopirizanilo, pirrolotriazinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5H-cromeno[4,3-d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, 7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-onilo y tetrahidrobenzotriazolilo, y es sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalcoxi de C_{3-7}, alquiltio de C_{1-4}, fenoxi, benciloxi, halo, hidroxi, ciano, nitro, alquilsulfonilo de C_{1-4}, NR^2R^3, pirrolidinonilo, metilendioxi, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, triazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, naftilo, alquilamido de C_{1-4}, $CONR^2R^3$, piridilo, fenilo y bencilo, y en donde imidazolilo, piridilo, fenilo y bencilo son sustituidos con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4} y NR^2R^3;

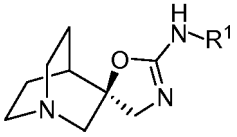
R^2 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4} o aminoalquilo de C_{1-4};

R^3 es hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{1-4} o aminoalquilo de C_{1-4};

o R^2 y R^3 tomados juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos son azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-(alquilo de C_{1-4})piperazinilo, morfolinilo u homopiperidinilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un estereoisómero de la fórmula I de acuerdo con la fórmula Ia.



Ia

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I o Ia en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en dimetilisoxazolilo, (metil)(fenil)isoxazolilo, metilpirazolilo, dimetilpirazolilo, tienilpirazolilo, metoxifenilpirazolilo, tiazolilo, bromotiazolilo, cianotiazolilo, metiltiazolilo, dimetiltiazolilo, (metil)(fenil)tiazolilo, isopropiltiazolilo, butiltiazolilo, benciltiazolilo, metoxifenilmetiltiazolilo, feniltiazolilo, clorofeniltiazolilo, metoxifeniltiazolilo, (metoxifenil)metil)tiazolilo, piridiniltiazolilo, (fenil)(metil)imidazolilo, metiloxadiazolilo, etiloxadiazolilo, metiltiadiazolilo, fluorofeniltiadiazolilo, furiltiadiazolilo, (dimetilcarboxamido)(metil)tiazolilo, (pirrolidinilCO)tiazolilo, feniltriazolilo, piridinilo, bromopiridinilo, cloropiridinilo, (cloro)(fluoro)piridinilo, (cloro)(metil)piridinilo, dicloropiridinilo, fluoropiridinilo, cianopiridinilo, (ciano)(metil)piridinilo, (ciano)(dimetil)piridinilo, metoxipiridinilo, (metilpirrolidinil)piridinilo, fenilpiridinilo,

metoxipiridinilpiridinilo, piridazinilo, bromopiridazinilo, cloropiridazinilo, metilpiridazinilo, metoxipiridazinilo, metiltiopiridazinilo, pirrolidinilpiiridazinilo, pirrolidinonilpiridazinilo, fenilpiridazinilo, piridinilpiridazinilo, metoxipiridinilpiridazinilo, pirimidinilo, (bromo)(isopropil)pirimidinilo, (bromo)(dimetil)pirimidinilo, (bromo)(ciclopropil)pirimidinilo, (bromo)(metoxi)pirimidinilo, (bromo)(fenil)pirimidinilo, (bromo)(piridinil)pirimidinilo, cloropirimidinilo, (cloro)(dimetil)pirimidinilo, (metil)(metoxi)pirimidinilo, metilpirimidinilo, etilpirimidinilo, (metil)(fenil)pirimidinilo, dimetilpirimidinilo, butilpirimidinilo, isopropilpirimidinilo, ciclopropilpirimidinilo, metoxipirimidinilo, dimetoxipirimidinilo, isopropoxipirimidinilo, ciclopentoxipirimidinilo, difluorometoxipirimidinilo, trifluoroetoxipirimidinilo, fenoxipirimidinilo, metiltiopirimidinilo, fenilpirimidinilo, clorofenilpirimidinilo, metilfenilpirimidinilo, metoxifenilpirimidinilo, (fenil)(triazolil)pirimidinilo, piridinilpirimidinilo, metoxipiridinilpirimidinilo, metoxipirimidinilpirimidinilo, naftilpirimidinilo, pirazinilo, bromopirazinilo, (bromo)(metoxi)pirazinilo, cloropirazinilo, metilpirazinilo, dimetilpirazinilo,

butilpirazinilo, cianopirazinilo, metoxipirazinilo, isopropoxipirazinilo, trifluorometilpirazinilo y fenilpirazinilo, y dimetiltriazinilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I o Ia en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en dimetilpiridinoisoxazolilo, benzoxazolilo, clorobenzoxazolilo, fluorofenilbenzoxazolilo, etilfenilbenzoxazolilo, dimetilaminofenilbenzoxazolilo, piridinilbenzoxazolilo, benzotiazolilo, acetamidobenzotiazolilo, bromobenzotiazolilo, clorobenzotiazolilo, (cloro)(metil)benzotiazolilo, (cloro)(metoxi)benzotiazolilo, fluorobenzotriazolilo, difluorobenzotiazolilo, cianobenzotiazolilo, metilbenzotiazolilo, dimetilbenzotiazolilo, (metil)(metoxi)benzotiazolilo, etilbenzotiazolilo, trifluorometilbenzotiazolilo, hidroxibenzotiazolilo, metoxibenzotiazolilo, etoxibenzotiazolilo, isopropoxibenzotiazolilo, trifluorometoxibenzotiazolilo, difluorometoxibenzotiazolilo, dimetoxibenzotiazolilo, morfolinilbenzotiazolilo, (pirrolidinilCO)benzotiazolilo, metilsulfonilbenzotiazolilo, clorotiazolopiridinilo, dimetiltiazolopiridinilo, benciloxitiazolopiridinilo, difluorometoxitiazolopiridinilo, benzotriazolilo, indolonilo, indazolilo, bromoindazolilo, cloroindazolilo,

fluoroindazolilo, (metil)(metoxi)indazolilo, metoxiindazolilo, trifluorometilindazolilo, trifluorometoxiindazolilo, difluorometoxiindazolilo, bencimidazolilo, fluorobencimidazolilo, metilbencimidazolilo, (metil)(metoxi)bencimidazolilo, metoxibencimidazolilo, tetrahidrobenzotiazolilo, furopiridinilo, dimetilfuoropirimidinilo, tienopirimidinilo, isopropiltienopirimidinilo, dimetiltienopirimidinilo, clorotriazolopiridinilo, metiltriazolopiridinilo, trifluorometiltriazolopiridinilo, metoxitriazolopiridinilo, triazolopirazinilo, bromopirrolotriazinilo, dimetilaminotiazolopirimidinilo, tiazolopirazinilo, bromotiazolopirazinilo, metoxitiazolopirazinilo, metiltiotiazolopirazinilo, metoxitiazolopirimidinilo, (metil)(metoxi)tiazolopirimidinilo, quinolinilo, bromoquinolinilo, fluoroquinolinilo, metilquinolinilo, (metil)(metoxi)quinolinilo, isoquinolinilo, bromoisoquinolinilo, dicloroisoquinolinilo, metilisoquinilinilo, dimetilisoquinolinilo, quinoxalinilo, cloroquinoxalinilo, metilquinoxalinilo, metoxiquinoxalinilo, quinazolinilo, bromoquinazolinilo, naftiridinilo, 5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo, 5H-cromeno[4,3-d]pirimidinilo, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo, y 7,8-dihidroquinazolin-5(6H)-onilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I o Ia en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en feniltiazolilo, (cloro)(metil)piridinilo, (bromo)(fenil)pirimidinilo, metoxipirimidinilo, difluorometoxipirimidinilo, difluoroetoxipirimidinilo, ciclopentoxipirimidinilo, (metilfenil)pirimidinilo, (metoxifenil)pirimidinilo, bromopirazinilo, cloropirazinilo, metiltiopirazinilo, metoxibenzotiazolilo, etoxibenzotiazolilo, difluorometoxibenzotiazolilo, tiazolopiridinonilo, trifluorometilindazolilo, bencimidazolilo, isoquinoinilo y quinazolinilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I o Ia en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en bromopiridinilo, dicloropiridinilo, metoxipiridinilo, (piridinil)piridinilo, (fenil)pirimidinilo, (metoxipiridinil)pirimidinilo, (pirazolil)pirimidinilo, cloropirazinilo, (bromo((cloro)pirazinilo y clorobenzotiazolilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

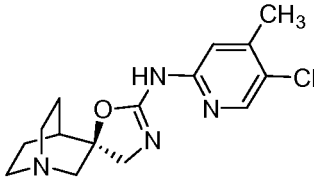
Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I o Ia en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, indazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo y quinazolinilo,

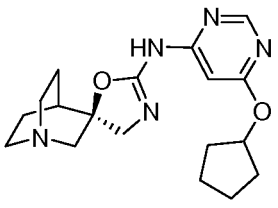
y es sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalcoxi de C_{3-7}, alquiltio de C_{1-4}, fenoxi, benciloxi, halo, hidroxi, ciano, alquilsulfonilo de C_{1-4}, NR^2R^3, pirrolidininilo, metilendioxi, furilo, tienilo, triazolilo, pirimidinilo, naftilo, alquilamido de C_{1-4}, $CONR^2R^3$, piridilo, fenilo y bencilo, y en donde el piridilo, fenilo y bencilo son sustituidos con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y NR^2R^3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

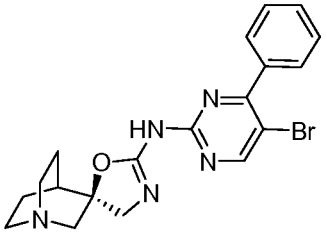
Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I o Ia en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiazolopiridinilo e isoquinolinilo, y es sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalcoxi de C_{3-7}, alquiltio de C_{1-4}, fenoxi, benciloxi, halo, hidroxi, ciano, alquilsulfonilo de C_{1-4}, NR^2R^3, pirrolidininilo, metilendioxi, furilo, tienilo, triazolilo, pirimidinilo, naftilo, alquilamido de C_{1-4}, $CONR^2R^3$, piridilo, fenilo y bencilo, y en donde el piridilo, fenilo y bencilo son sustituidos con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y NR^2R^3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I o Ia en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en piridinilo e isoquinolinilo, y es sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C_{1-4}, cicloalquilo de C_{3-7}, haloalquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, cicloalcoxi de C_{3-7}, alquiltio de C_{1-4}, fenoxi, benciloxi, halo, hidroxi, ciano, alquilsulfonilo de C_{1-4}, NR^2R^3, pirrolidininilo, metilendioxi, furilo, tienilo, triazolilo, pirimidinilo, naftilo, alquilamido de C_{1-4}, $CONR^2R^3$, piridilo, fenilo y bencilo, y en donde el piridilo, fenilo y bencilo son sustituidos con 0-2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, haloalquilo de C_{1-4}, haloalcoxi de C_{1-4}, y NR^2R^3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

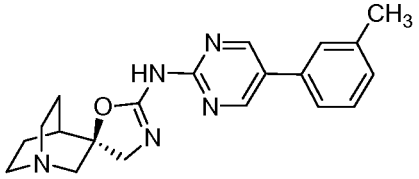
Otro aspecto de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

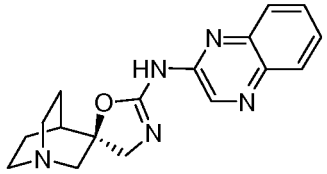


,


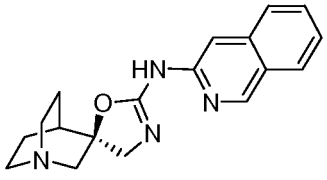
,


,



,


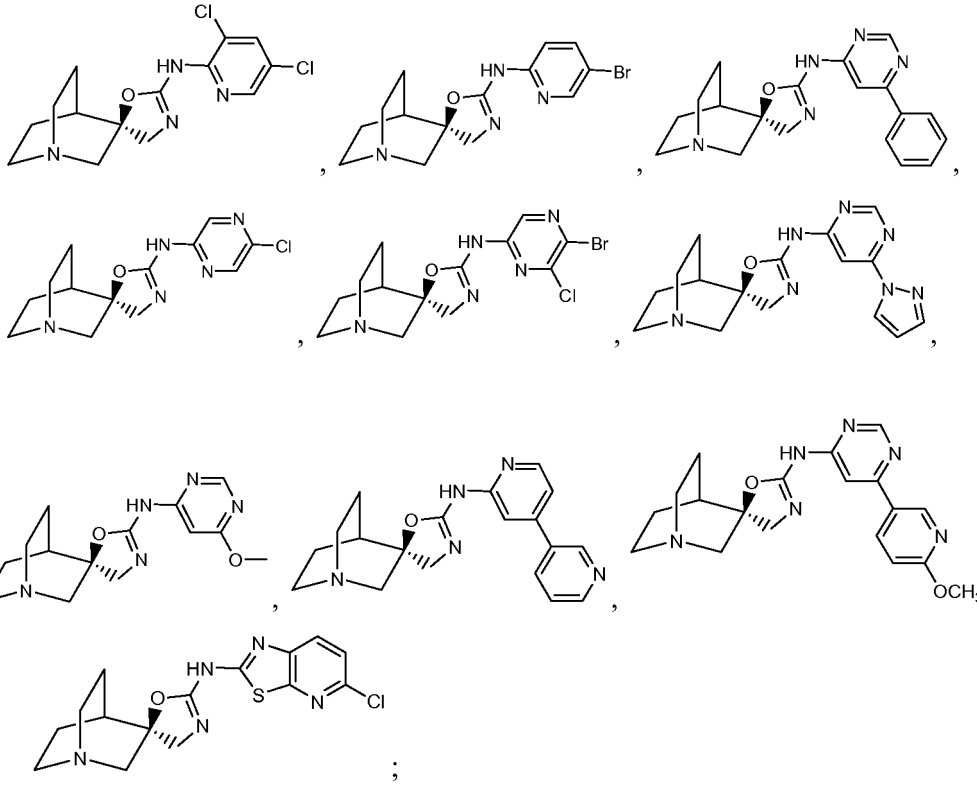
,; y



;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



y

;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la fórmula I en donde R_1 se selecciona del grupo que consiste en tiazol, tiadiazol, isoxazol, oxazol, pirazol, imidazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, indazol, indol, 2-indolona, benzotiazol, bencimidazol, benzoxazol, benzo(d)isotiazol, bencisoxazol, isotiazolo-[5,4-b]piridina, (1,2,4)-triazolo[1,5-a]piridina, tiazolo[5,4-b]piridina y tetrahidrobenzotiazol en los cuales cada grupo es sustituido

opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, halógeno, hidroxi, ciano, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, alquilsulfonilo de C_{1-4}, furilo, morfolino, metilendioxi, piridilo, alquilfenilo de C_{1-4}, halofenilo, dimetilaminofenilo, alquilamido de C_{1-4}, $-CONR_2R_3$ en los cuales R_2 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-4}, hidroxialquilo de C_{14}, aminoalquilo de C_{1-4} o R_2 y R_3 tomados juntos con el átomo al cual están unidos son cicloalquilo de C_{3-6}; fenilo, fenilo sustituido, fenilmetilo, fenilmetilo sustituido en el cual el fenilo sustituido y fenilmetilo sustituido son sustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-4}, trifluorometilo y trifluorometoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Para un compuesto de la fórmula I o Ia, el alcance de cualquier instancia de un sustituyente variable, incluyendo R^1, R^2 y R^3, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otra instancia de un sustituyente variable. Así, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo"

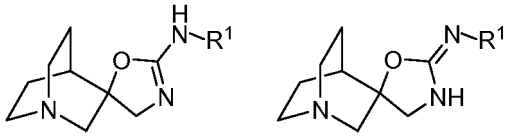
significa un grupo alquilo recto o ramificado compuesto de 1 a 4 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo recto o ramificado compuesto de 2 a 4 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquinilo" significa un grupo alquilo recto o ramificado compuesto de 2 a 4 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto de 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. Términos con una porción hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros rectos y ramificados para la porción de hidrocarburo. Los términos entre paréntesis y entre varios paréntesis intentan aclarar las relaciones de unión a aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo sustituido además con el sustituyente R.

La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las cuales los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y como tal funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden hacerse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles comercialmente. Algunas formas de sal aniónica incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato,

bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sal catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Los métodos para elaborar y separar estereoisómeros se conocen en la técnica.

La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. Un ejemplo de un par tautomérico se muestra a continuación.



La invención intenta incluir todos los isótopos de átomos que se presenten en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A manera de ejemplo similar y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención

pueden generalmente prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a aquellos descritos en la presente, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar de reactivo no marcado empleado de otra manera. Estos compuestos pueden tener una variedad de usos potenciales, por ejemplo como estándares y reactivos para determinar actividad biológica. En el caso de isótopos estables, estos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

Métodos sintéticos

Los compuestos pueden hacerse mediante métodos conocidos en la técnica incluyendo aquellos descritos abajo incluyendo variaciones dentro de la capacidad de la técnica. Algunos reactivos e intermediarios se conocen en la técnica. Otros reactivos e intermediarios pueden hacerse mediante métodos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, numeradas sustituyentes "R") usadas para describir la síntesis de los compuestos están diseñadas sólo para ilustrar cómo hacer los compuestos y no deben confundirse con variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la descripción. Los siguientes métodos son para efectos ilustrativos y no se intenta que limiten el alcance de la invención.

Algunos de los compuestos pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en solventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y son adecuadas para las transformaciones que se estén llevando a cabo. Se entiende por alguien de capacidad en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Estas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente aparentes para alguien experto en la técnica y deben entonces usarse métodos alternativos.

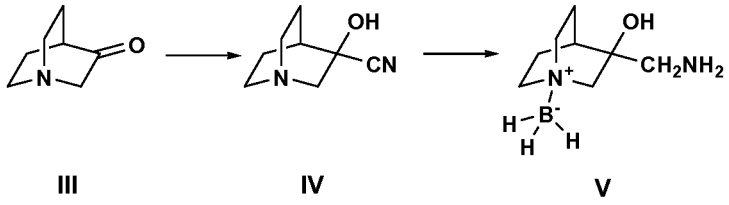
Las abreviaturas usadas en los esquemas de reacción generalmente siguen convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la descripción y ejemplos se definen como sigue: "NaHDMS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio aluminio; "BOC", "DMSO" para sulfóxido de dimetilo; "h" para horas; "rt" para temperatura ambiente o tiempo de retención (el contexto lo indicará); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetraacético; "Et_2O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-

dicloroetano; “ACN” para acetonitrilo; “DME” para 1,2-dimetoxietano; “HOBt” para 1-hidroxibenzotriazol hidratado; “DIEA” para diisopropiletilamina, “Nf” para $CF_3(CF_2)_3SO_2$-; y “TMOF” para ortoformiato de trimetilo.

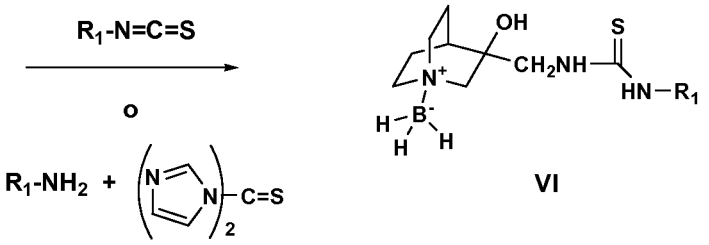
Las abreviaturas usadas en la presente se definen como sigue: “1 x” para una vez, “2 x” para dos veces, “3 x” para tres veces, “°C” para grados Celsius, “eq” para equivalente o equivalentes, “g” para gramo o gramos, “mg” para miligramo o miligramos, “L” para litro o litros, “mL” para mililitro o mililitros, “µL” para microlitro o microlitros, “N” para normal, “M” para molar, “mmol” para milimol o milimoles, “min” para minuto o minutos, “h” para hora u horas, “rt” para temperatura ambiente, “RT” tiempo de retención, “atm” para atmósfera, “psi” para libras por pulgada cuadrada, “conc.” para concentrado, “sat” o “sat’d” para saturado, “MW” para peso molecular, “mp” para punto de fusión, “ee” para exceso enantiomérico, “MS” o “Mass Spec” para espectrometría de masas, “ESI” para espectroscopia de masas por ionización de electroaspersión, “HR” para alta resolución, “HRMS” para espectrometría de masas de alta resolución, “LCMS” para espectrometría de masas por cromatografía de líquidos, “HPLC” para cromatografía de líquidos de alta presión, “RP HPLC” para HPLC de fase inversa, “TLC” o “tlc” para cromatografía de capa delgada, “RMN” para espectroscopia de resonancia magnética nuclear,

"^{1}H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para ancho, "Hz" para Hertz y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para alguien experto en la técnica.

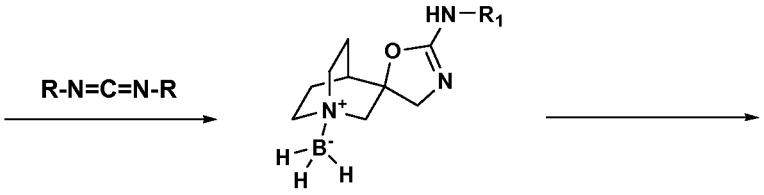
Esquema de reacción 1



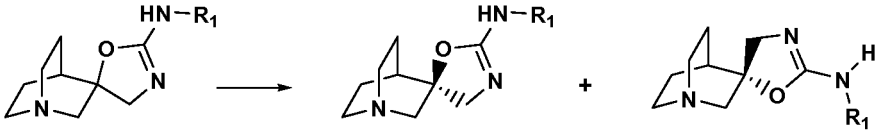
III IV V



VI



VII



I Ia Ib

Los compuestos de la fórmula I se preparan como se

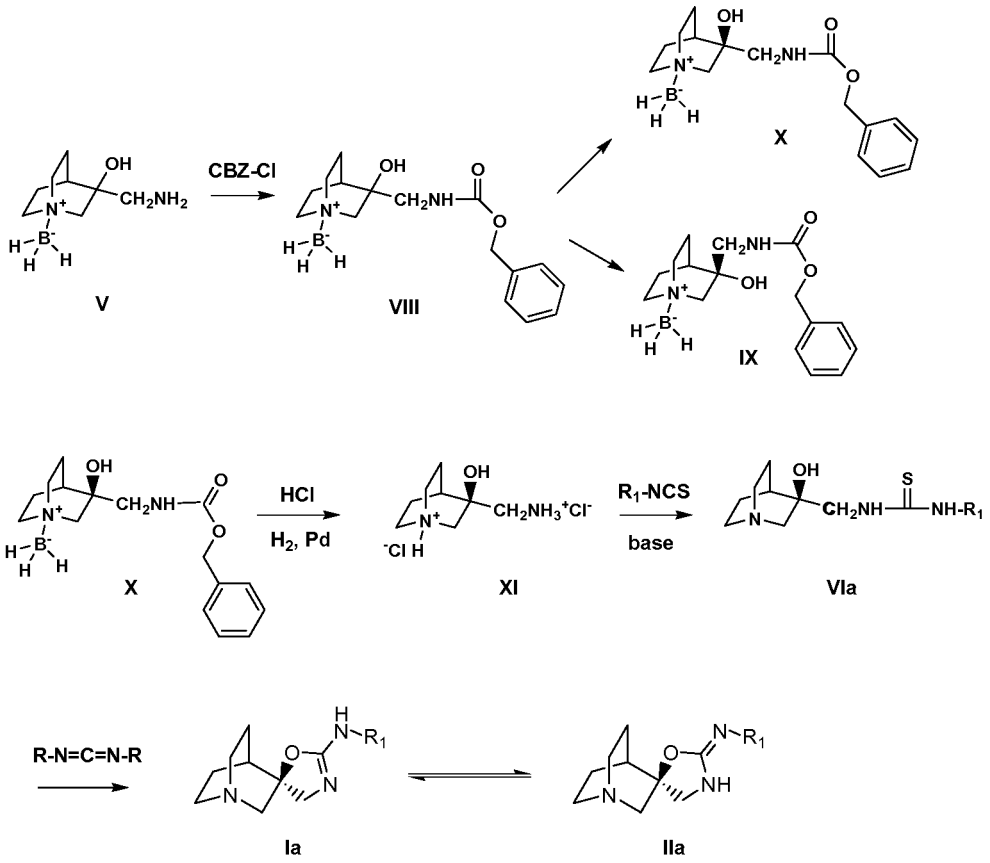
ilustra en el esquema de reacción 1. La cetona de la fórmula III (3-quinuclidona) es conocida, está disponible comercialmente o puede prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. La cetona puede convertirse en la cianohidrina correspondiente de la fórmula IV mediante reacción con cianuro de sodio o potasio más un ácido. El compuesto de la fórmula IV puede reducirse al compuesto amino-metilo correspondiente (complejo de borano) de la fórmula V mediante reacción con complejo de borano/tetrahidrofurano.

El compuesto de la fórmula V puede hacerse reaccionar con isotiocianatos de heteroarilo directamente en un solvente inerte para dar las tioureas de la fórmula VI. Como alternativa, la heteroarilamina puede hacerse reaccionar con tiocarbonil-diimidazol para dar una especie activa que se puede usar sin aislamiento para convertir el compuesto de la fórmula V en el compuesto de la fórmula VI. La heteroarilamina puede prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

La tiourea de la fórmula VI puede ciclarse, usando, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida para dar la oxazolina de la fórmula VII que puede desprotegerse mediante tratamiento con ácido para dar el producto final racémico del compuesto de la fórmula I. El compuesto de la fórmula I puede resolverse en compuestos enantioméricos puros de la fórmula

Ia y fórmula Ib por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante cromatografía quiral.

Esquema de reacción 2



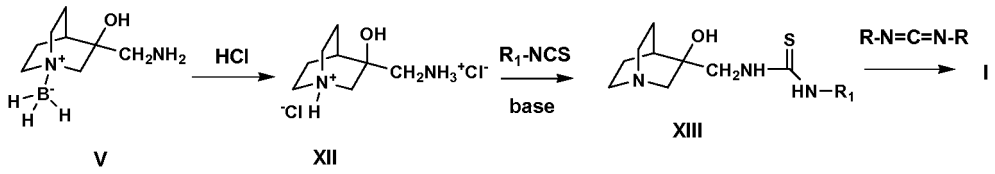
Como alternativa, el grupo amino libre de la quinuclidina de la fórmula V puede bloquearse con, por ejemplo, carbobenciloxi-cloruro ("CBZ-Cl") para dar el compuesto de la fórmula VIII, como se ilustra en el esquema de reacción 2.

El compuesto de la fórmula VIII racémico puede resolverse en sus enantiómeros, fórmula IX y fórmula X mediante, por ejemplo, cromatografía quiral. Ya sea el

compuesto de la fórmula IX y fórmula X, y de preferencia el compuesto de la fórmula X pueden llevarse tratarse después como se muestra en el esquema de reacción 2.

El grupo borano en el compuesto de la fórmula X puede ser removido, por ejemplo, mediante tratamiento con ácido clorhídrico diluido, y el grupo carbobenciloxi puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica para dar la quinuclidina amina quiral de la fórmula XI. En forma similar al esquema de reacción 1, la sal amina de la fórmula XI puede hacerse reaccionar con isotiocianatos para dar la tiourea de la fórmula VIa, la cual puede hacerse reaccionar después con dialquilcarbo diimidas o tioureas mixtas (como a partir de la reacción con tiocarbonil diimidazol) para dar los compuestos de quinuclidina de oxazolina quirales de la fórmula Ia, y su tautómero, fórmula IIa.

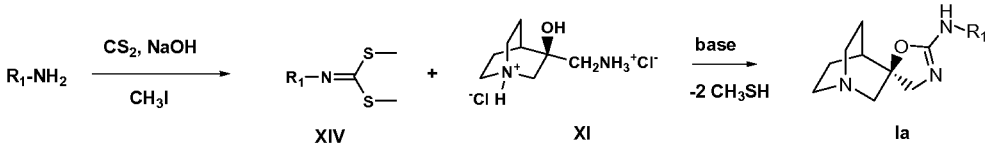
Esquema de reacción 2a



Como alternativa, el grupo borano de V puede removerse con ácido clorhídrico para dar la sal diclorhidrato XII, que puede hacerse reaccionar en presencia de base con un isotiocianato para dar la tiourea XIII intermedia, que luego puede ciclizarse como en los esquemas de reacción 1-2 para

dar I. XII puede también prepararse mediante otros métodos, como se hace referencia en la patente de E.U.A. #5,137,895 (8/11/1992).

Esquema de reacción 3



Además, las aminas (hetero)aromáticas pueden hacerse reaccionar con disulfuro de carbono, hidróxido de sodio y yoduro de metilo para dar los carbonimidoditioatos de dimetilo intermedios XIV. Estos se hacen reaccionar con diclorhidrato XI en presencia de una base para eliminar dos moles de metanotiol y generar productos Ia deseados directamente.

Métodos biológicos

I) Unión al receptor de acetilcolina nicotínico α7. Se prepararon membranas para unión usando células HEK293 que expresaban establemente el receptor de acetilcolina nicotínico α7 de rata (nAChR α7 de rata). Las células fueron homogeneizadas a 4°C en regulador de pH de lisis hipotónico que consistía en 10 mM de Tris (pH 7.4), 5 mM de EDTA e inhibidores de proteasa y se centrifugó a 32,000 xg durante 20 minutos. El sedimento se lavó una vez en regulador de pH de lavado de membrana que consistía en 50 mM de Tris (pH 7.4), 1 mM de EDTA e inhibidores de proteasa y se centrifugó a 32,000 xg durante 20 minutos. Este sedimento se

resuspendió después en regulador de pH de ensayo que consistía en 50 mM de KH_2PO_4 (pH 7.4 a 25°C), 1 mM de EDTA, 0.005% de Triton-X 100 y 0.1% (v/v) de coctel inhibidor de proteasa Sigma. Después se tomaron alícuotas congeladas en hielo seco/etanol y se mantuvieron a -80°C hasta el día del ensayo.

II) Un ensayo a base de fluorescencia y sensible a CA^{2+} de la función del canal del receptor de acetilcolina nicotínico en células de mamífero ("FLIPR"). Resumen: Los compuestos principales son evaluados para actividad agonista en los subtipos α-7, α3β4, α4αβ2 y α1β1δ1ε de los canales iónicos del receptor de ACh nicotínico expresados en células HEK 293 en mamífero. Los valores de potencia y eficacia del agonista se determinaron a partir de mediciones de influjo deseados más por fluorescencia cinética Ca^{2+} hechos usando un FLIPR de 384 pocillos (Lector de Placas por Imágenes de Fluorescencia). La utilidad de los indicadores fluorescentes para medir cambios en las concentraciones de cationes divalentes intracelulares, particularmente Ca^{2+}, para tareas de descubrimiento de fármacos está bien documentada (Rudiger, R., *et al.*, *Nature Reviews*, 2003, **4**:579-586; González J.E., *et al.*, *Receptors and Channels*, 2002, **8**:283-295). En este ensayo, líneas de células HEK que expresan canales sembradas en placas de ensayo de 384 pocillos se cargan con un colorante indicador de Ca^{2+} fluorescente de paso de membrana,

cuya señal de emisión verde de 510 nm se incrementa en respuesta a la elevación de la concentración de Ca^{2+} intracelular. La fluorescencia basal de las células es monitoreada en tiempo real, seguida por la adición aguda de compuestos de prueba. Si el compuesto es un agonista en cualquiera de los canales catiónicos no selectivos, estos últimos abren y permiten el movimiento de los iones de Ca^{2+} extracelulares al interior del citoplasma de la célula, en donde se unen al colorante indicador de Ca^{2+}, y producen un incremento en la señal de salida de fluorescencia, el cual es detectado por una cámara de imágenes CCD enfriada.

Materiales y métodos: Reactivos: El éster acetometoxi (AM) del indicador del colorante indicador de Ca^{2+} Fluo-4 se obtuvo de InVitrogen, (Carlsbad, CA). Acetilcolina y todos los constituyentes de regulación de pH se compraron de Sigma Chemical Company, St. Louis, MO. G418 y Minimal Essential Medium se compraron de InVitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA. El suero bovino fetal se compró de (InVitrogen, Carlsbad, CA).

Cultivo de células: Células HEK-293 fueron cultivadas en Medio Esencial Mínimo que contenía 10% (v/v) de suero bovino fetal a 37°C en una incubadora con 5% de CO_2. Las células HEK-293 que expresaban establemente los canales iónicos fueron cultivadas en

el mismo medio con la adición de 500 µg/ml de G418.

Ensayos de flujo de Ca^{2+} de canales de Ca^{2+} expresados en células HEK-293: Células HEK-293 que expresaban los canales iónicos de interés fueron colocadas en placas recubiertas con poli-D-lisina de 384 pocillos, con paredes negras y fondo transparente a una densidad de ~20,000 células/pocillo en 20 µl de medio esencial mínimo que contenía 10% (v/v) de suero bovino fetal y se incubaron durante 2 días a 29°C en una incubadora con CO_2 al 5%. Antes del ensayo, las células se cargaron con el éster de AM Fluo-4. La carga de células se logró al remover el medio de cultivo y remplazarlo con 30 µl/pocillo del éster AM del colorante (5 µM) mezclado con solución salina balanceada de Hanks (#14175-095) que contenía 20mM de HEPES, 2.5 mM de probenecid, 0.5 mM de $CaCl_2$, 1mM de MgCl2 y 10µM de atropina. La carga de colorante se dejó proceder durante 90 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual la solución de carga de colorante se retiró y se remplazó con 40 µl/pocillo de regulador de pH de Hanks. Las células cargadas con colorante fueron cargadas en un FLIPR 384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). El colorante Fluo-4 fue excitado usando la línea de 488 nm de un láser de argón. La emisión se filtró usando un filtro de paso de banda de 540 +/- 30 nm. Para evaluación de los efectos de los compuestos de prueba usando el ensayo de flujo de Ca^{3+}, los compuestos a ser probados

fueron provistos en placas listas para ensayo. Para células que expresaban canales iónicos del receptor nicotínico, el ensayo se inició mediante la adición de 20 µl/pocillo de regulador de pH Hanks que contenía compuestos de prueba. Para todos los ensayos, se recabaron datos a 1 Hz durante 10 segundos (línea de base), tiempo durante el cual el compuesto que contenía reguladores de pH de estímulo son añadidos, y se recaban mediciones adicionales a 0.33 Hz durante 3 minutos.

Análisis de los datos: La robustez estadística de los ensayos de flujo de Ca^{3+} al receptor nicotínico se determina a partir de controles y pocillos totales. Los pocillos totales definen la activación de canal máxima para cada placa de prueba de compuesto (dosis eficaz máxima de acetilcolina), y los pocillos de control que contienen DMSO igualado únicamente, definen cero activación de canal. Los archivos de datos de unidades de fluorescencia en bruto generados en el lector de placa FLIPR se exportan y procesan automáticamente por herramientas de análisis de datos en casa. Los datos de activación porcentual reducida para cada concentración de compuesto de prueba se ajustan usando una máquina de ajuste MathIQ (ID Business Solutions Limited, Surrey, Reino Unido). Los datos se analizaron al ajustar amplitudes máximas de cambio en fluorescencia, para flujo de Ca^{2+} para una condición dada de compuesto de prueba. Las potencias (valores EC_{50}) de los compuestos se calculan a

partir del promedio de los tres pocillos de ensayo a partir de una CRC de veinte puntos. Valores de eficacia de compuesto de prueba (valores Ymax) se expresan en relación con una respuesta máxima a acetilcolina en los pocillos totales.

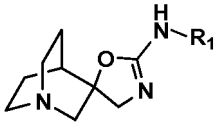
III) Ensayo de cuantificación Fos: Ratas Wistar macho se tratan con fármaco (1-10 mg/kg) o vehículo (2 ml/kg, sc). Dos horas después de los tratamientos, las ratas son rápidamente decapitadas y las regiones cerebrales individuales de interés se aíslan en hielo, se pesan y se congelan rápidamente con nitrógeno líquido y se almacenan a -80°C. Procesamiento adicional del tejido cerebral para extractos nucleares así como para la cuantificación Fos están de acuerdo con el protocolo prescrito por un kit de detección de quimioluminiscencia a base de ELISA disponible comercialmente (catálogo #89860, EZ-detect c-Fos Trans kit, Pierce Biotechnology Inc., Rockford, IL).

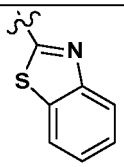
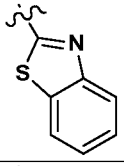
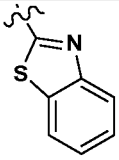
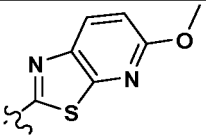
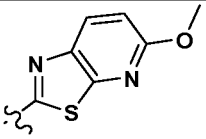
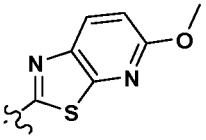
IV) Ensayo de ajuste-desplazamiento interrumpido por MK-801 en ratas: Este ensayo usa una modificación del protocolo descrito por Stefani et al. (*Behavioral Neuroscience*, 2003, **117**:728-737). Los compuestos de prueba son evaluados para su capacidad para revertir un déficit de desempeño inducido por MK-801 (0.03 mg/kg, i.p., dosis única) en este ensayo.

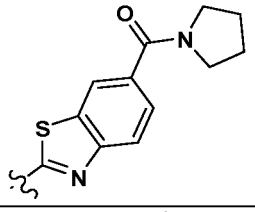
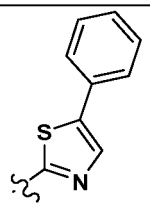
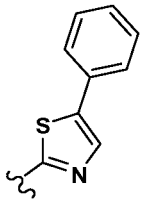
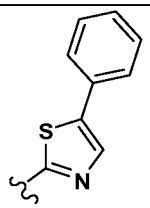
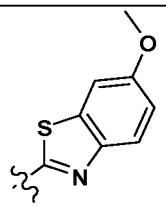
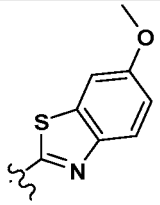
La actividad de los compuestos específicos descritos en la presente y probados en el ensayo anterior (II) es provista en la tabla

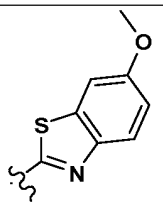
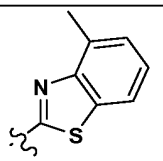
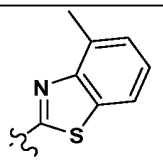
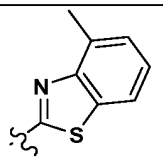
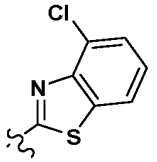
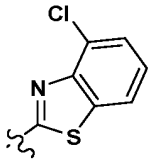
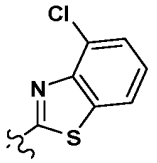
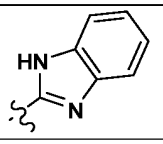
1.

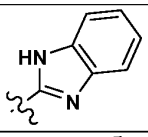
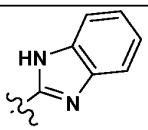
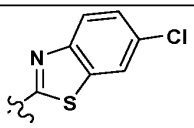
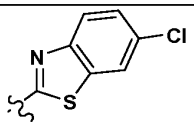
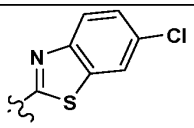
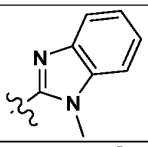
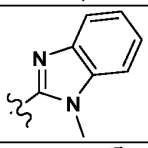
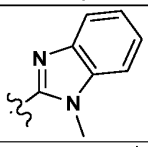
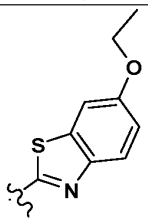
Tabla 1

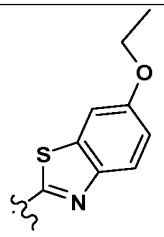
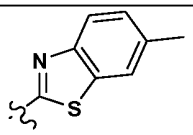
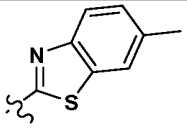
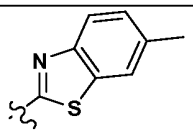
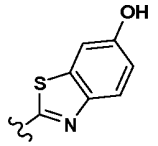
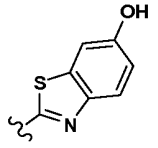
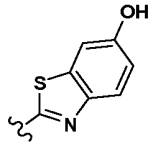
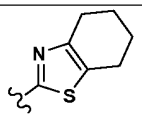


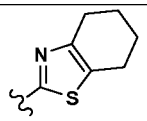
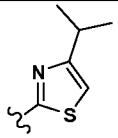
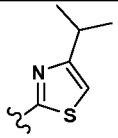
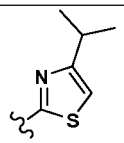
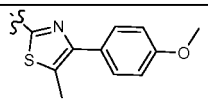
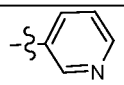
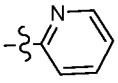
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
1			+++
1a			+
1b			+++
2			++
2a			+
2b			++

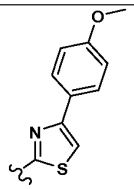
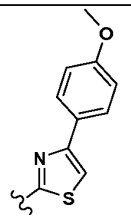
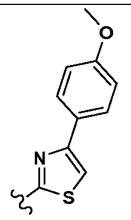
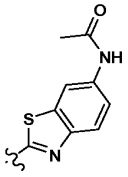
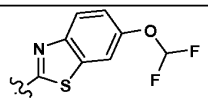
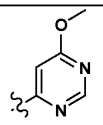
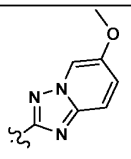
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
3		3840	+
4			+++
4a			+
4b		230	++
5			++
5a			+

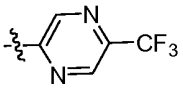
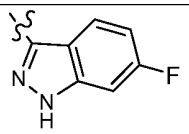
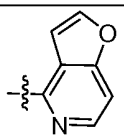
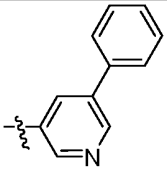
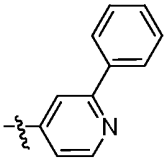
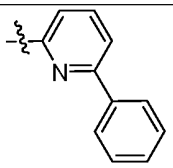
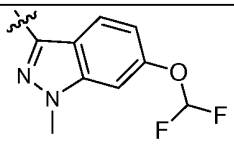
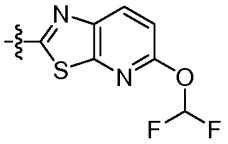
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
5b			+++
6			++
6a		4340	+
6b			+++
7			++
7a			+
7b			+++
8			++

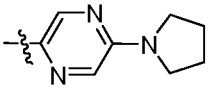
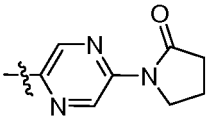
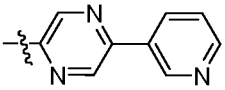
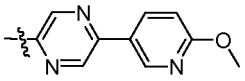
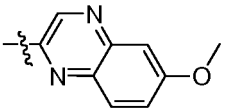
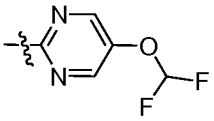
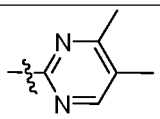
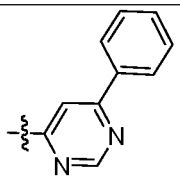
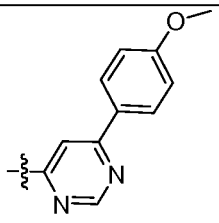
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
8a		120	++
8b			+
9			++
9a		7315	+
9b			+++
10			++
10a			++
10b			++
11			++

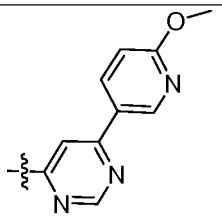
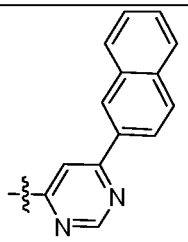
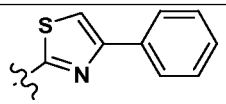
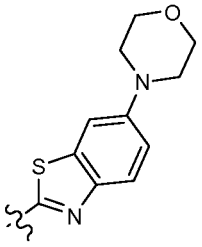
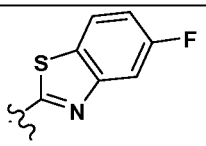
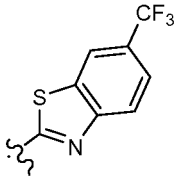
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
11b		213	++
12			++
12a			++
12b			+
13			+++
13a			++
13b			+++
14			++

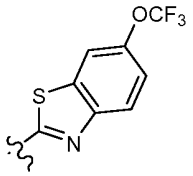
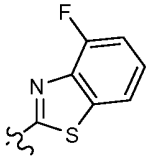
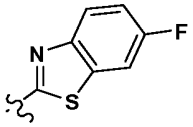
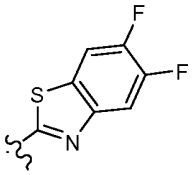
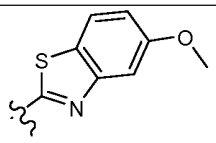
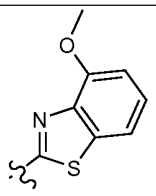
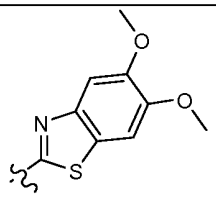
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
14b			++
15			++
15a		6345	+
15b			++
16			++
16a		3174	+
16b			++
17			++
18		3930	+
19			++

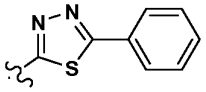
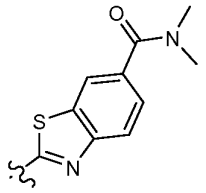
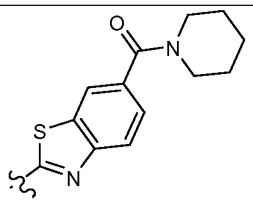
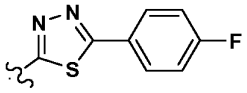
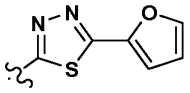
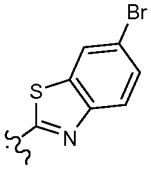
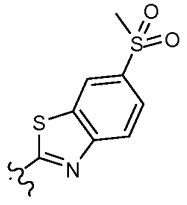
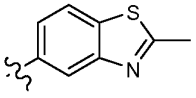
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
20			++
20a			++
20b		318	++
21			+++
22			++
23			+++
24			+++

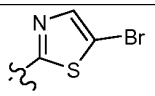
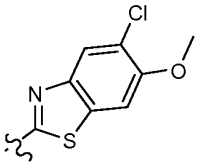
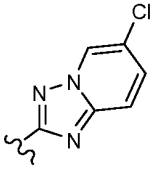
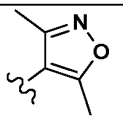
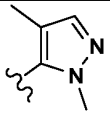
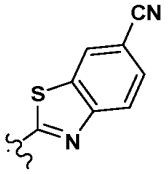
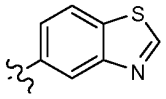
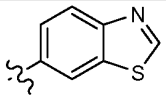
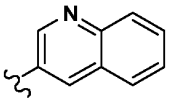
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
25		510	++
26			+++
27			+++
28		4010	+
29			++
30			++
31			++
32			++

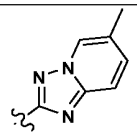
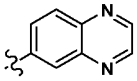
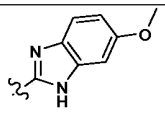
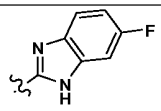
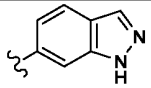
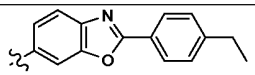
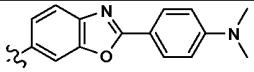
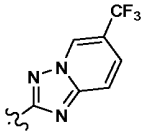
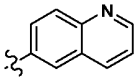
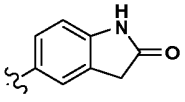
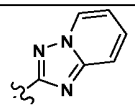
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
34			+
35		4035	+
36			++
37			+
38			+++
39			+++
40			+++
41			+++
42			+++

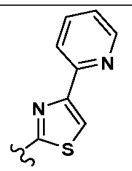
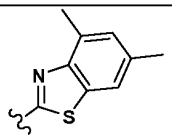
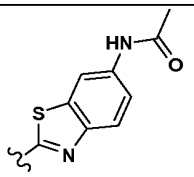
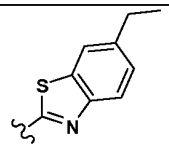
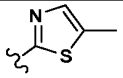
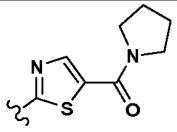
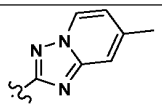
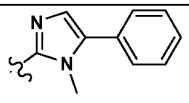
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
43			+++
44			++
45			++
46		2000	+
47			+++
48		790	++

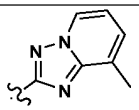
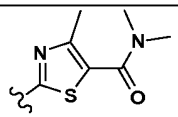
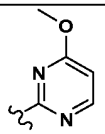
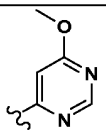
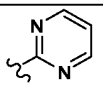
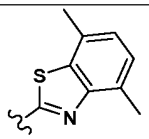
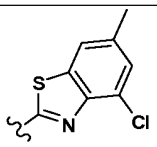
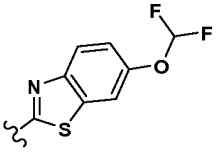
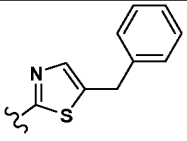
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
49		3330	+
50			+++
51			NT[b]
52		325	++
53			+
54			+
55			+

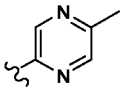
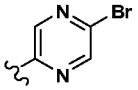
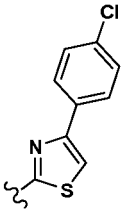
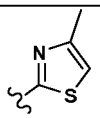
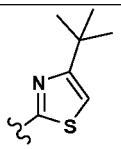
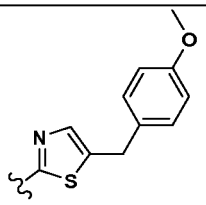
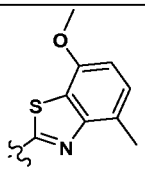
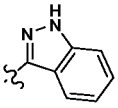
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
56			+
57		3900	+
58			+
59		4240	+
60		2550	+
61			++
62			+
63		2600	+

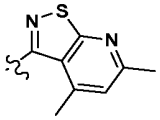
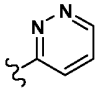
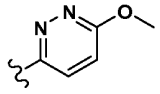
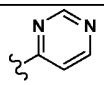
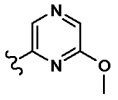
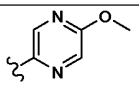
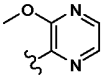
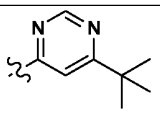
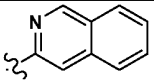
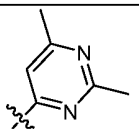
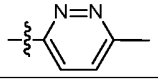
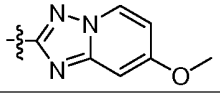
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
64			+++
65			+
66		360	++
67			+
68			+
70			++
71			+
72			+
73		7550	+

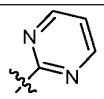
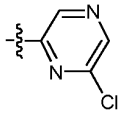
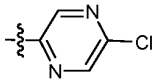
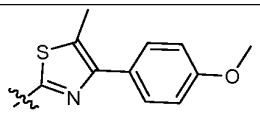
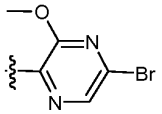
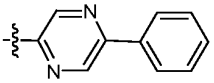
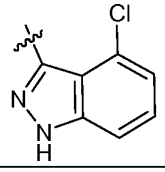
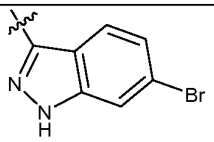
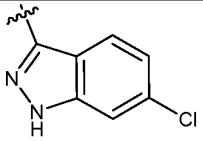
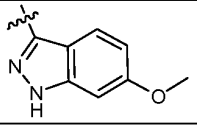
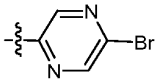
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
74			+++
75			+
76			++
77		355	++
78			+
81			NT[b]
82			NT[b]
83		240	++
85			+
86			+
87			+++

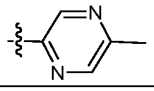
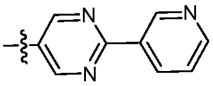
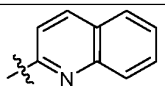
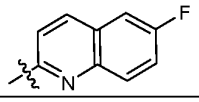
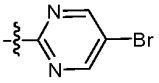
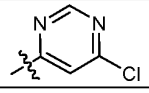
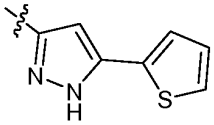
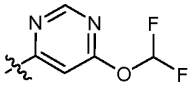
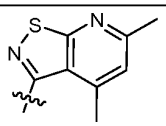
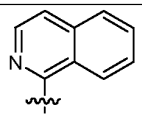
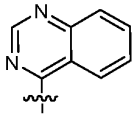
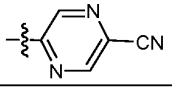
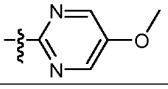
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
88			++
89			+++
90		130	++
91			++
92			+++
93			++
94			+++
95			++
96			+

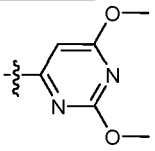
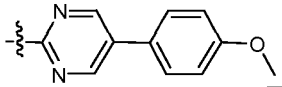
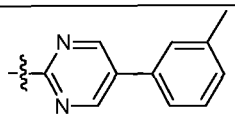
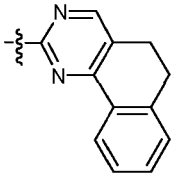
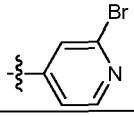
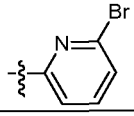
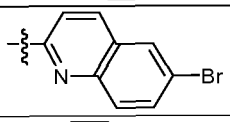
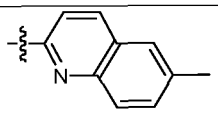
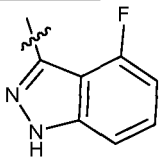
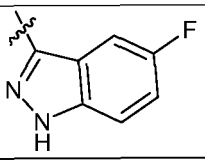
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
97			++
98			+
99			++
100			+++
101			++
102			+++
103		280	++
104			++
105			++

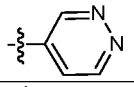
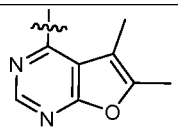
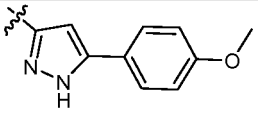
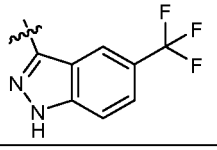
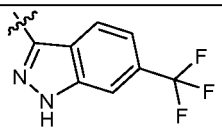
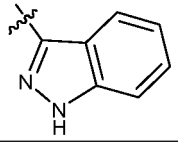
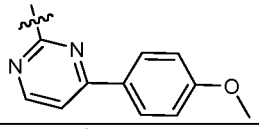
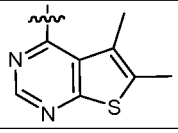
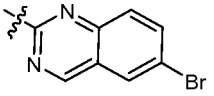
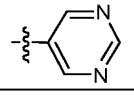
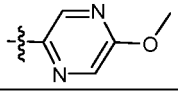
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
106			++
107			++
108			NT[b]
109			++
110		450	++
111			++
112			+++
113			+++

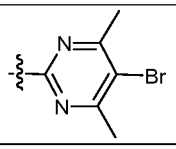
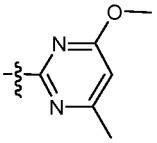
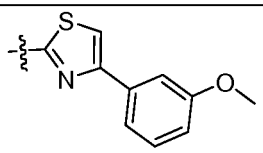
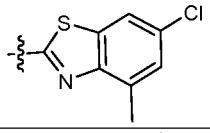
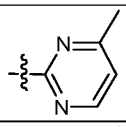
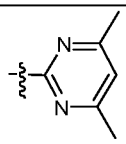
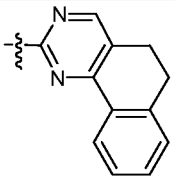
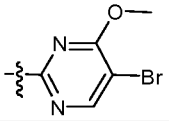
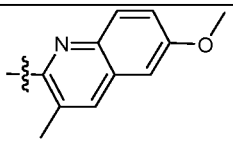
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
114			++
115			+
116			+
117			++
118			+
119			+++
120		875	++
121			+
122			+++
123			+
124			+
125		17	+++

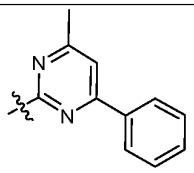
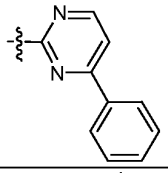
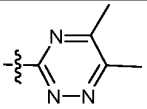
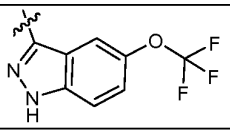
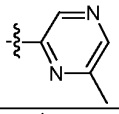
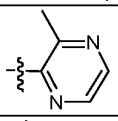
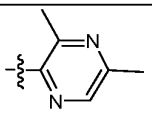
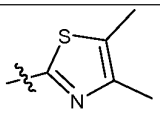
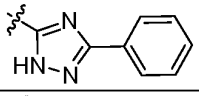
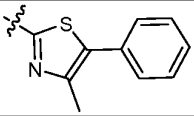
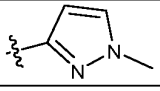
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
126			+++
127			+
128			+++
129			++
130			++
131			+
132			++
133			+++
134			+++
135			+++
136			+++

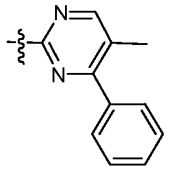
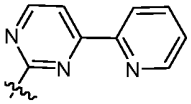
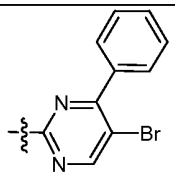
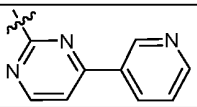
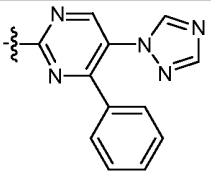
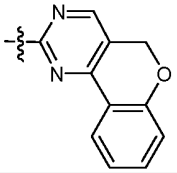
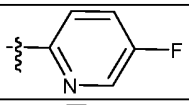
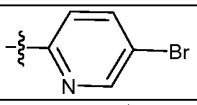
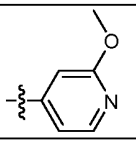
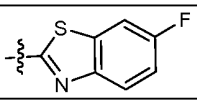
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
137		137	++
138			+
139		16	+++
140			++
141		4	+++
142			++
143			++
144			+++
145			+
146			++
147			++
148			+
149		17	+++

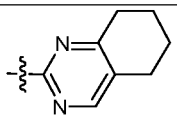
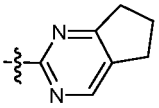
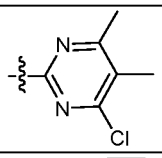
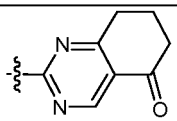
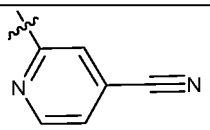
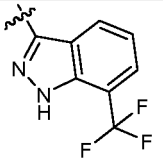
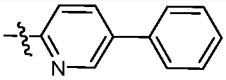
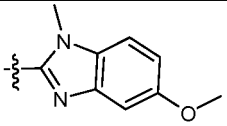
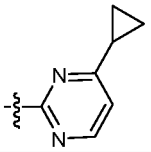
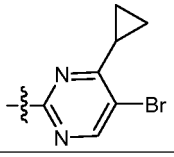
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
150			++
151			++
152		233	++
153			++
154			+
155			++
156			++
157			++
158		135	++
159			+++

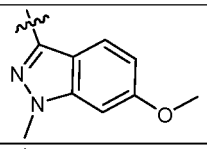
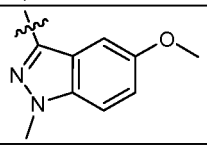
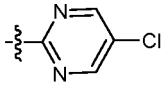
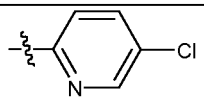
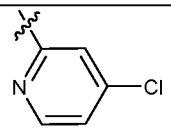
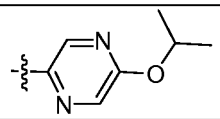
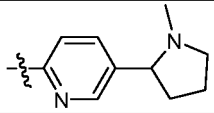
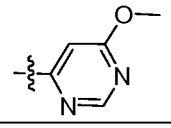
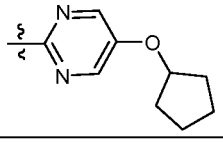
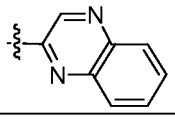
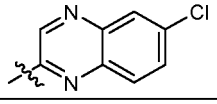
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
160			+
161			+
162			+
163			+++
164			++
165		13	+++
166		11	+++
167			+
168			+++
169			+
170			+++

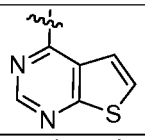
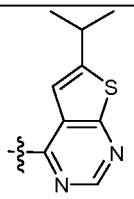
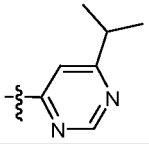
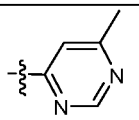
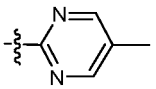
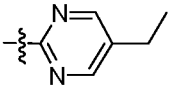
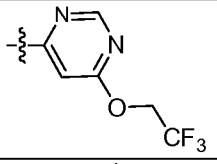
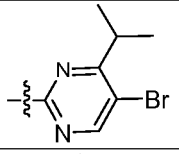
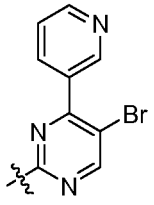
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 activity[a] rating (EC_{50}, nM)
171			+++
172			++
173			++
174		245	++
175			++
176			++
177			+++
178		17	+++
179			++

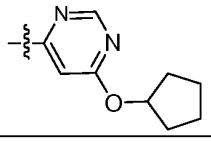
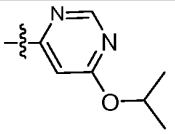
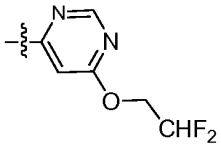
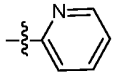
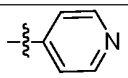
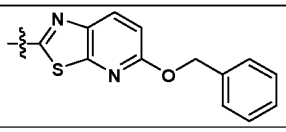
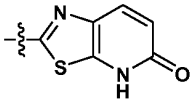
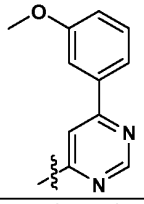
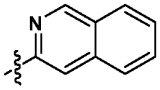
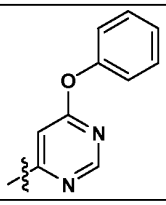
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
180			++
181		13	+++
182			++
183			+++
184			+
185			+
186			++
187		424	++
188			+
189			++
190			+

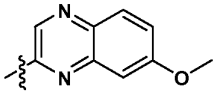
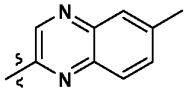
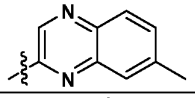
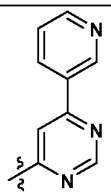
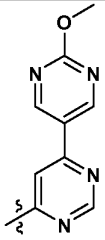
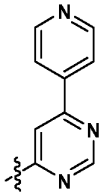
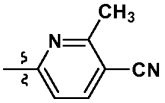
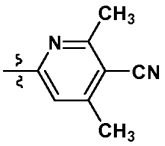
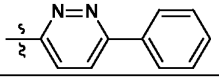
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
191			+++
192			++
193		17	+++
194		18	+++
195			+
196		13	+++
197			+++
198		15	+++
199			+
200			+++

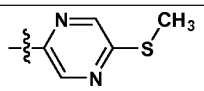
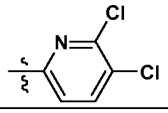
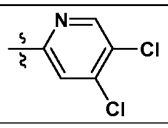
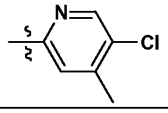
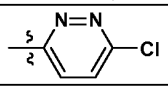
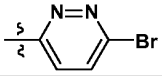
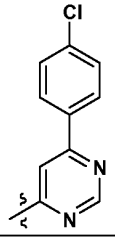
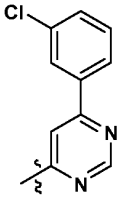
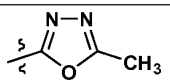
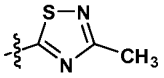
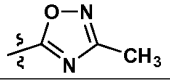
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
201			+++
202		16	+++
203			+++
204			++
205			++
206			+
207			++
208			+
209			+++
210		9	+++

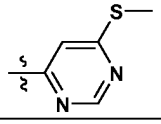
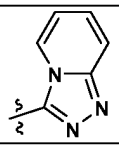
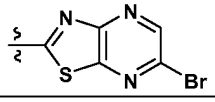
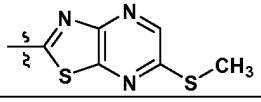
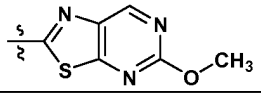
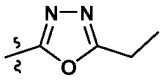
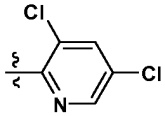
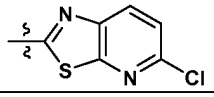
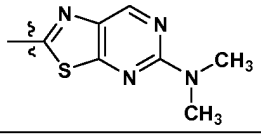
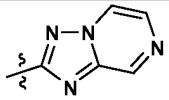
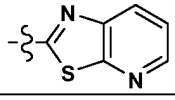
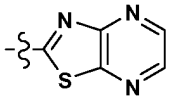
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
211			++
212			+
213		9	+++
214			+++
215			+++
216			+
217			+
218		285	++
219			+
220			+++
221			++

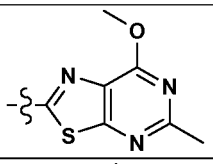
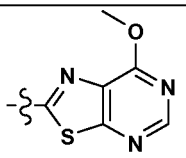
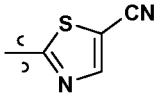
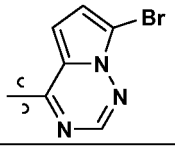
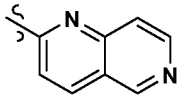
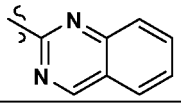
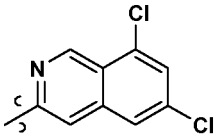
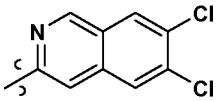
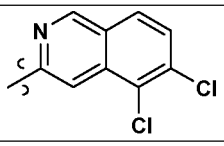
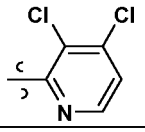
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
222			++
223			++
224			++
225			++
226			+++
227			++
228			+++
229			+++
230			+++

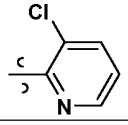
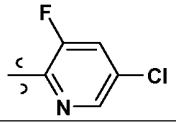
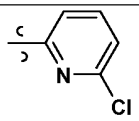
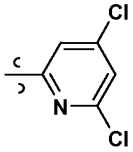
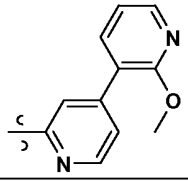
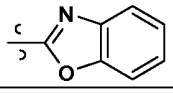
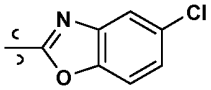
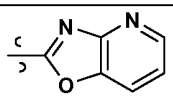
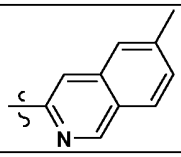
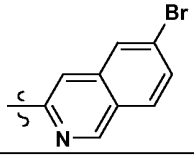
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
231			++
232			++
233			+++
234			+++
235			+
236			+
237			+++
238		16	+++
239		15	+++
240			++

Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
241			+
242			++
243			+
244			+++
245			+++
246			+++
247			++
248			++
249			+

Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
250			+++
251			+++
252			+++
253			+++
254			++
255			++
256			+++
257			+++
258			+
259			+
260			++

Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
261			+++
262			+
263			+++
264			++
265			+++
266			+
267			+++
268			+++
269			+
270			+++
271			+++
272			+++

Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
273			+
274			+
275			++
276			+++
277			+++
278			+++
279			++
280			
281			+++
282			++

Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
283			++
284			+++
285			++
286			++
287			++
288			+++
289			+++
290			+++
291			+++
292			+++

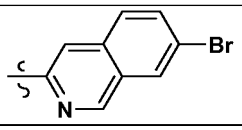
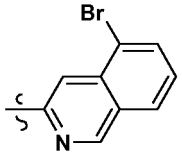
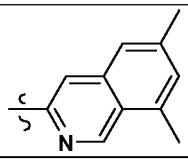
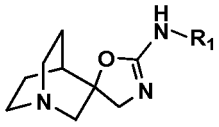
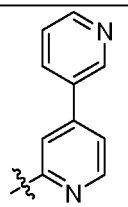
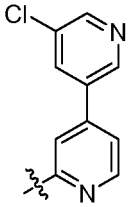
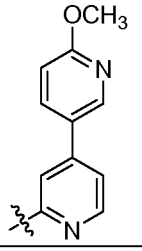
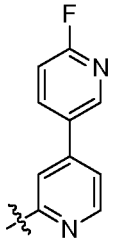
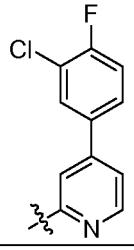
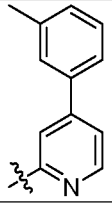
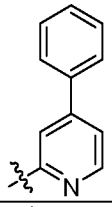
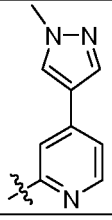
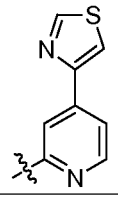
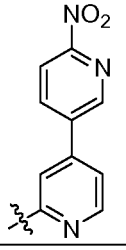
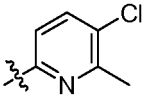
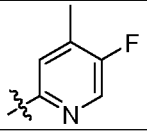
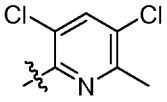
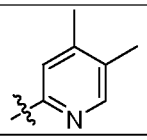
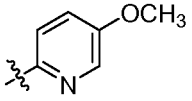
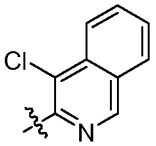
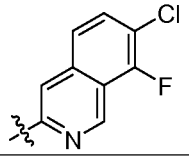
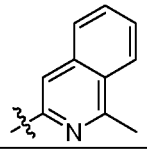
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
293			++
294			+++
295			++

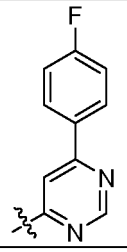
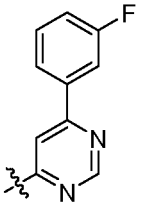
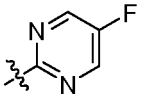
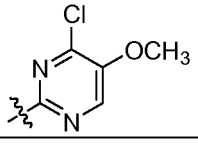
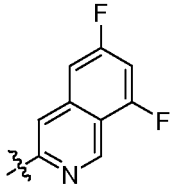
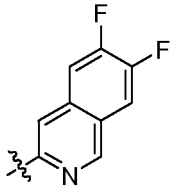
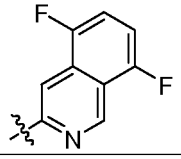
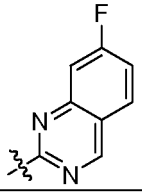
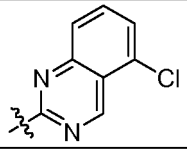
Tabla 1b

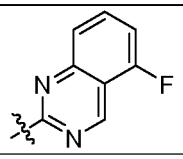
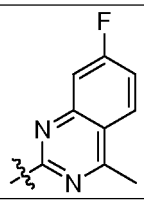
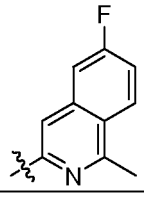
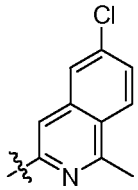
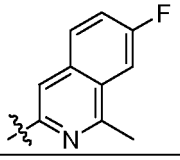
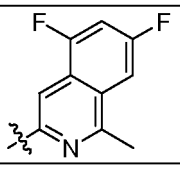
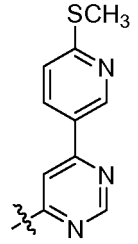
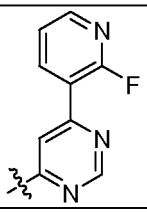


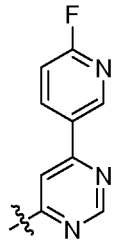
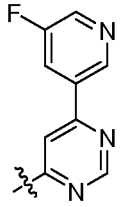
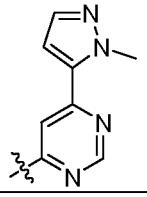
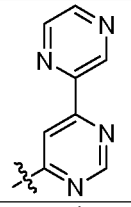
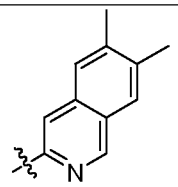
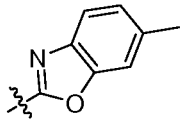
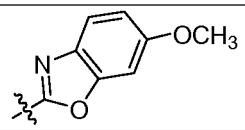
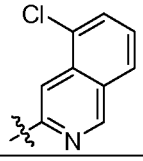
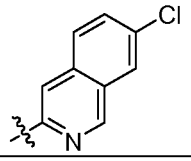
Número de Ejemplo	R_1	FLIPR α7 (EC_{50}, nM)	FLIPR α7 índice de actividad[a] (EC_{50}, nM)
296			+++

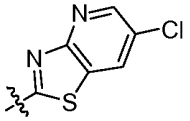
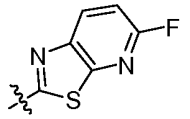
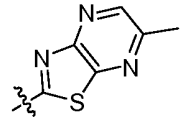
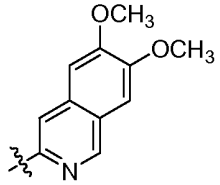
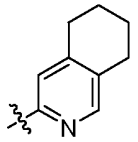
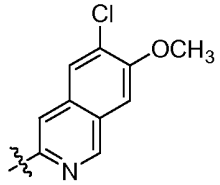
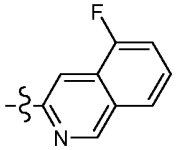
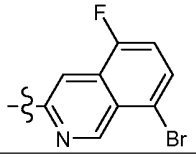
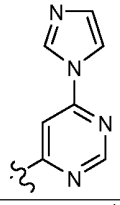
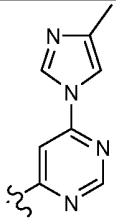
297		35	+++
298		25	+++
299			+++
300			+++
301			+++
302		9	+++
303			+++

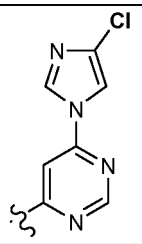
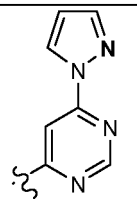
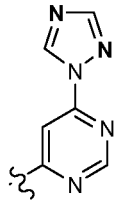
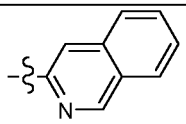
304			+++
305			+++
306			+++
307			+++
308		59	+++
309			+++
310			+++
311			+++
312			+++
313			+++

314			+++
315			+++
316			+++
317		660	++
318			+++
319			+++
320			+++
321			+++
322			+++

323			+++
324			+++
325		139	++
326			++
327			++
328			++
329			+++
330			+++

331			+++
332			+++
333			+++
334			+++
335		104	++
336			+++
337			++
338A			+++
338B			+++

339			+++
340			+++
341			+++
342		1600	+
343			+++
344			+++
345			+++
346		310	++
347			+++
348			+++

349			+++
350		NT	
351			+++
352	 S-Enantiómero	560	++

[a]Actividad con base en valores EC_{50} en nM: +++ = < 100 nM; ++ = 100 - 1000 nM; + = 1000 - 100000 nM; [b]NT = No probado; NA = No activo (> 1000000 nM).

Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

Los compuestos de la fórmula I se unen a alfa 7 y pueden ser útiles para tratar trastornos afectivos y trastornos neurodegenerativos. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención es el uso de un

compuesto de la fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar trastornos afectivos o trastornos neurodegenerativos, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar esquizofrenia, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar trastornos cognitivos, que comprende administrar a un

paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar artritis reumatoide, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar osteoartritis, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar colitis ulcerativa, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar enfermedad de Crohn, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar diabetes, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

"Paciente" significa una persona adecuada para terapia según se entiende por los practicantes en el campo de trastornos afectivos y trastornos neurodegenerativos.

"Tratamiento", "terapia" y términos relacionados se usan según se entiende por los practicantes en el campo de trastornos afectivos y trastornos neurodegenerativos.

Los compuestos de esta invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos portadores conocidos convencionalmente que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes incluyendo por ejemplo cápsulas, tabletas, pastillas y polvos así como suspensiones líquidas, jarabes, elíxires y soluciones. Las composiciones se elaboran usando técnicas de formulación comunes, y excipientes convencionales (tales como agentes de unión y humectación) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para las composiciones. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17ª edición, 1985.

Las composiciones sólidas normalmente se formulan en unidades de dosis y las composiciones que proporcionan alrededor de 1 a 1,000 mg del ingrediente activo por dosis son las que se prefieren. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1,000 mg. Generalmente,

otros agentes estarán presentes en un intervalo único similar al de los agentes de esa clase usada clínicamente. Típicamente, esto es 0.25-1,000 mg/unidad.

Las composiciones líquidas normalmente están en intervalos únicos de dosis. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosis única de 1-100 mg/mL. Algunos ejemplos de las dosis son 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL y 100 mg/mL. Generalmente, otros agentes estarán presentes en un intervalo similar a los agentes de esa clase usada clínicamente. Típicamente, esto es 1-100 mg/mL.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos orales y parenterales. Generalmente, el régimen de dosificación será similar al de otros agentes usados clínicamente. Típicamente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto oralmente y menos parenteralmente. El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico usando juicio médico correcto.

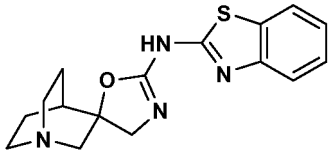
Descripción Detallada de la Invención

Los espectros de 1H-RMN se corrieron en un instrumento Bruker 500, 400 ó 300 Mhz y los

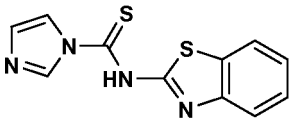
desplazamientos químicos se reportaron en ppm (δ) con referencia a tetrametilsilano (δ=0.0). Todas las evaporaciones se llevaron a cabo bajo presión reducida. A menos que se indique lo contrario, los análisis LC/MS se llevaron a cabo en un instrumento Shimadzu usando una columna de fase inversa Phenomenex-Luna de 4.6x50mm S 10 empleando una velocidad de flujo de 4 mL/min usando un TFA al 0.1% en gradiente de metanol/agua [0-100% en 3 minutos, con 4 minutos de tiempo de ejecución] y un detector UV puesto en 220 nm o columna de cromatografía de fase inversa Gemini C18 4.6x50mm 5u empleando una velocidad de flujo de 5 mL/min usando un gradiente de acetonitrilo/agua en acetato de amonio 10 mM [5-95% en 3 minutos, con 4 minutos de tiempo de ejecución] y un detector UV puesto a 220 nm (espectroscopía de masas por iones negativos). A menos que se indique lo contrario, la purificación podría hacerse mediante columna C-18 preparativa empleando gradientes de metanol-agua que contengan 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA), y usando un Shimadzu High Performance Liquid Preparative Chromatographic System que emplea una columna XTERRA 30x100 mm S5 a 40 mL/min de velocidad de flujo con un gradiente de 12 minutos.

Ejemplo 1

N-(Benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

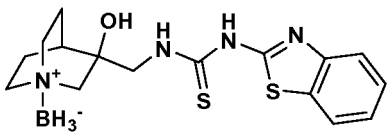


Etapa A: N-(Benzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



A benzo[d]tiazol-2-amina (20 g, 133 mmoles) en acetonitrilo (300 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (30.8 g, 173 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 24 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (40°C) durante 2 horas. El producto, N-(benzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (28.9 g, 111 mmoles), se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

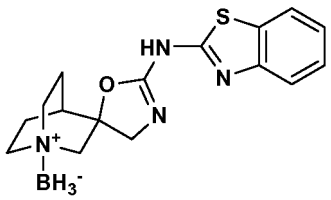
Etapa B: (3-((3-Benzo[d]tiazol-2-iltioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(benzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-

carbotioamida (9.2 g, 35 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (6.0 g, 35 mmoles) que fue sintetizado de acuerdo con Swain C.J., et al., *J. Med. Chem.*, 35:1019-1031 (1992). La reacción se llevó a cabo a 65°C durante 15 horas. La reacción se enfrió y se concentró para dar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo/hexanos) produciendo el primer punto/fracciones detectados por TLC como el producto. Las fracciones se combinaron y concentraron para dar (3-((3-benzo[d]tiazol-2-iltioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (10.6 g, 29.1 mmoles, 83% de rendimiento) como un polvo blanquecino. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.88 (s, 1 H), 10.30 (s, 1 H), 7.94 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 7.55-7.74 (m, 1 H), 7.37-7.53 (m, *J*=7.32, 7.32 Hz, 1 H), 7.16-7.37 (m, *J*=7.63, 7.63 Hz, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 3.85 (d, 2 H), 2.65-3.08 (m, 6 H), 1.99-2.22 (m, 1 H), 1.79-1.97 (m, 2 H), 1.66-1.79 (m, 1 H), 1.08-1.63 (m, 4 H). MS (LC/MS) R.T. = 3.40; $[M+H]^+$ = 363.1.

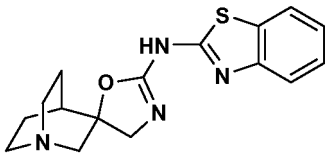
Etapa C: (2-(Benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-((3-benzo[d]tiazol-2-iltioureido)metil)-3-

hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (10.6 g, 29.1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (11.4 mL, 72.8 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró para producir un residuo crudo. Una pequeña cantidad de acetato de etilo (20 mL) fue añadida y la suspensión fue sonicada. Los sólidos se filtraron y se lavaron con porciones pequeñas de acetato de etilo (2 x 10 mL). Los sólidos se secaron en un horno de vacío (80°C) para dar (2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amonioespiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (6.83 g, 20.8 mmoles, 72% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.09 (br. s., 1 H) 7.81 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.63 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.30-7.40 (m, 1 H) 7.15-7.24 (m, 1 H) 3.88 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.77 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.25-3.37 (m, 1 H) 3.17 (dd, *J*=14.95, 1.83 Hz, 1 H) 2.99-3.10 (m, 1 H) 2.79-2.98 (m, 3 H) 2.27 (br. s., 1 H) 1.98-2.1 (m, 1 H) 1.71-1.88 (m, 3 H)1.45 (br. s., 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.44; [M+H-BH_3] = 315.1.

Etapa D: N-(Benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-

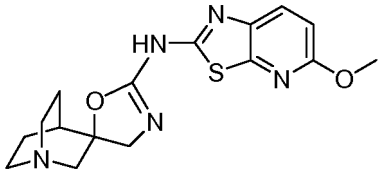
amonioespiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (6.6 g, 20.1 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (50.3 mL, 151 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se completó mediante TLC (punto inferior). Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se separó después. La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Los materiales orgánicos fueron combinados, secados con sulfato de magnesio, filtrados y concentrados al vacío para dar un polvo blanco. Una pequeña cantidad de acetato de etilo (20 mL) fue añadida al polvo. Los sólidos se sonicaron y filtraron para producir N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina racémica (5.13 g, 16.3 mmoles, 81% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 1 H) 7.79 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.29-7.38 (m, 1 H) 7.15-7.22 (m, 1 H) 3.90 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.98-3.10 (m, 2 H) 2.73-2.88 (m, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H9 2.07 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 1 H) 1.42-1.67 (m, 3 H9. MS (LC/MS) R.T. = 1.15; $[M+H]^+$ = 315.3.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (3x25 cm, 5 uM) con una fase móvil que consistía en CO_2/(metanol/ACN/DEA = 70/30/0.1 (v/v/v)) = 77/23. La longitud de onda se

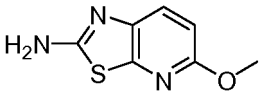
estableció a 300 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico que eluyó de la columna fue (S)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (1.45 g, 4.61 mmoles, 29.4% de rendimiento). (1a; isómero S): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (br. s., 1 H) 7.78 (d, *J*=7.05 Hz, 1 H) 7.61 (d, *J*=7.55 Hz, 1 H) 7.27-7.37 (m, 1 H) 7.11-7.23 (m, 1 H) 3.89 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.64 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.96-3.09 (m, 2 H) 2.71-2.88 (m, 2 H) 2.66 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H) 2.02-2.11 (m, 1 H) 1.85-1.97 (m, 1 H) 1.41-1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.15; $[M+H]^+$ = 315.3. Rotación óptica (1.23 mg/mL, DMSO) = +5.20°. El segundo pico fue (R)-N-(benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (1.21 g, 3.85 mmoles, 24.5% de rendimiento). (1b; isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 1 H) 7.79 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 7.62 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.33 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H) 3.90 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.98-3.10 (m, 2 H) 2.73-2.87 (m, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 1 H) 1.42-1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.15; $[M+H]^+$ = 315.3; Rotación óptica (3.9 mg/mL, DMSO) = 3.92°.

Ejemplo 2

N-(5-Metoxitiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



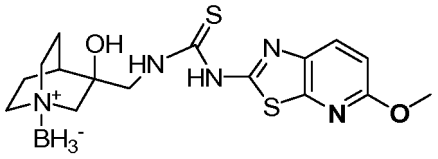
Etapa A: 5-Metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-amina



En un matraz de 3 cuellos de 500 ml equipado con un agitador mecánico, embudo de goteo y termómetro, se añadió ácido acético (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron tiocianato de potasio (40 g, 412 mmoles) y 6-metoxipiridin-3-amina (6.2 g, 49.9 mmoles) a la mezcla de reacción. La reacción se enfrió en un baño de hielo-sal hasta que la temperatura de reacción alcanzara <0°C. Se añadió por goteo una solución de bromo (8 mL, 156 mmoles) en ácido acético (30.0 mL) durante 2 horas a una velocidad que mantuvo la temperatura de reacción <0°C. Se requiere agitación mecánica. Una vez que se completó la adición, la mezcla se dejó agitar y se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente durante la noche. Luego se añadió agua (30 mL) y la mezcla se calentó a 85°C en un baño de hielo. Esta mezcla se filtró después mientras aún estaba caliente. La torta filtrada anaranjada se regresó al matraz de

reacción, y se añadieron 50 mL adicionales de ácido acético. La mezcla se calentó de nuevo a 85°C, y luego se filtró mientras aún estaba caliente una vez más. Los filtrados combinados se enfriaron en un baño de hielo y se neutralizaron a pH 8 con hidróxido de amonio concentrado. Se formó un precipitado púrpura que luego se recogió por filtración para dar 5 g de material crudo. Este material crudo se recristalizó a partir de metanol (40 mL) para producir 5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-amina (3 g, 16.55 mmoles, 33.1% de rendimiento) como cristales púrpura. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (1 H, d, *J*=8.42 Hz), 7.41 (2 H, s), 6.67 (1 H, d, *J*=8.78 Hz), 3.81 (3 H, s).

Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato

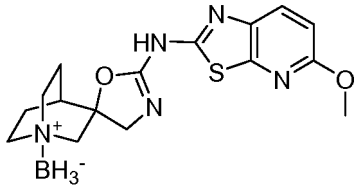


5-Metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-amina (2.4 g, 13.24 mmoles) se dividió entre frascos con tapa de rosca de 5 x 20 mL. A cada frasco se le añadió acetonitrilo (10 mL) y tiocarbonil diimidazol (600 mg). Todos los frascos se calentaron a 60°C durante la noche. Los frascos de reacción se combinaron y concentraron para dar producto de N-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida

crudo.

Este producto crudo se suspendió en N,N-dimetilformamida (50 ml) y (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (2.7 g, 15.88 mmoles) fue después añadido. La reacción se calentó a 70°C durante 4 horas. LC/MS mostró conversión esencialmente completa. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y luego se vertió en agua. El producto se extrajo primero con tolueno y luego con cloroformo. Los materiales orgánicos fueron combinados, lavados con agua y salmuera, secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados al vacío para dar material crudo. Este material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (20-100% de acetato de etilo-hexano). Las fracciones de producto se recogieron y concentraron al vacío para dar (3-hidroxi-3-((3-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.36 g, 3.46 mmoles, 26.1% de rendimiento). La ^{1}H RMN mostró una relación molar de 1:0.55 de (3-hidroxi-3-((3-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.36 g, 3.46 mmoles, 26.1% de rendimiento) a 5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-amina (.34 g, 1.876 mmoles, 14.17% de rendimiento). La mezcla se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (LC/MS) R.T. = 3.23; $[M+H]^{+}$ = 392.1.

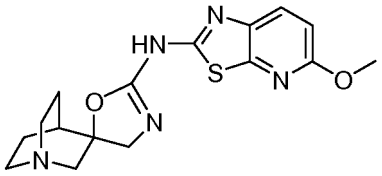
Etapa C: (2-(5-Metoxi-3α,7α-dihidrotiazol[5,4-b]piridin-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.7 g, 3.46 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (1.89 mL, 12.10 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y luego se vertió en agua. El producto se extrajo con tolueno y cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar material crudo. Este material sólido se trituró con éter. Los sólidos fueron luego filtrados y secados para producir (2-(5-metoxi-3a,7a-dihidrotiazol[5,4-b]piridin-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (700 mg, 1.94 mmoles, 56.0% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.98 (1 H, s), 7.86 (1 H, d, *J*=8.78 Hz),6.81 (1 H, d, *J*=8.42 Hz,)3.87 (3 H, s), 3.83 (1 H, s), 3.68-3.78 (1 H, m), 3.31 (1 H, s), 3.15-3.29 (1 H, m), 2.78-3.14 (4 H, m), 2.26 (1 H, br. s.), 2.04

(1 H, br. s.), 1.63-189 (3 H, m).

Etapa D: N-(5-Metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

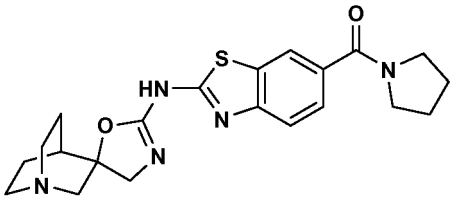


A (2-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (780 mg, 2.17 mmoles) en acetona (10 mL) se le añadió HCl 3M (10 mL, 329 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloroformo y agua y la capa acuosa se separó después. La capa acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con cloroformo (2x). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar N-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan)-2-amina racémica (588 mg, 1.70 mmoles, 78% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (1 H, br. s.), 7.82-7.86 (1 H, m), 6.80 (1 H, d, J=8.85 Hz), 3.84-3.89 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, J=5.19 Hz), 2.73-2.86 (2 H, m), .66 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.45-1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.29; $[M+H]^+$ = 346.1.

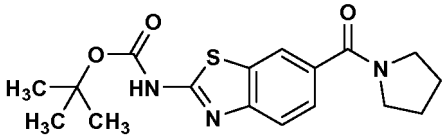
Los enantiómeros fueron separados usando una columna Chiralpak AD-H (30 x 250mm, 5 µm) con una fase móvil que consistía en 35% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2. La longitud de onda se estableció a 300 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para dar polvos blancos. El primer pico fuera de la columna fue (S)-N-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (212 mg, 0.61 mmoles, 36.1% de rendimiento). (2a; isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (1 H, br. s.), 7.84 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 6.77-6.82 (1 H, m), 3.84-3.89 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, *J*=5.19 Hz), 2.74-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.44-1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.47; $[M+H]^+$ = 346.2. Rotación óptica (3.57 mg/ml, DMSO) = -2.58°. El segundo pico fue (R)-N-(5-metoxitiazol[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (242 mg, 0.70 mmoles, 41.2% de rendimiento). (2b; isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (1 H, br. s.), 7.84 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 6.79 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 3.82-3.90 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, *J*=5.49 Hz), 2.74-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.42-1.67 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.30; $[M+H]^+$ 346.2. Rotación óptica (3.29 mg/ml, DMSO) = +2.43°.

Ejemplo 3

(2-(5H-1'-Azaspiro[oxazo-4,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamina)benzo[d]tiazol-6-il)pirrolidin-1-il)metanona



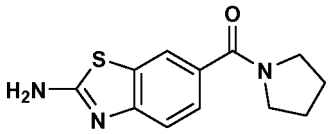
Etapa A: 6-(Pirrolidin-1-carbonil)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de ter-butilo



En un matraz de 250 ml se añadieron ácido 2-(*ter*-butoxicarbonil-amino)benzo[d]tiazol-6-carboxílico (1.0 g, 3.4 mmoles) y pirrolidina (0.559 mL, 6.8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 mL). A esta solución se le añadieron EDC (1.3 g, 6.8 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (1.041 g, 6.8 mmoles) y base de Hunig (2.37 mL, 13.59 mmoles). La reacción se agitó a 25°C durante 1 hora. La reacción se vertió después en agua y diclorometano. El agua se extrajo 3 veces con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se recogió en una pequeña cantidad de diclorometano y se precipitó fuera con éter dietílico/hexanos. El matraz se puso en el congelador durante 1 hora y se filtró. El precipitado blanco se recogió para producir 6-(pirrolidin-1-carbonil)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de *ter*-butilo (1.09 g, 3.14 mmoles, 92% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.61-7.77 (m, *J*=8.39, 1.98 Hz, 1 H),

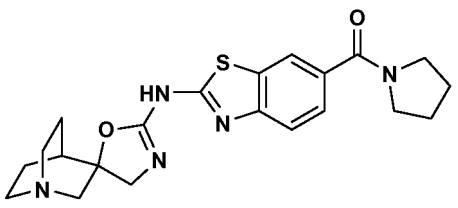
7.46-7.63 (m, 1 H), 3.39-3.63 (m, 4 H), 1.74-2.00 (m, 4 H), 1.45-1.62 (m, 9 H). MS (LC/MS) R.T. = 3.40; $[M+H]^+$ = 363.1.

Etapa B: (2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)(pirrolidin-1-il)metona



6-(Pirrolidin-1-carbonil)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de *ter*-butilo (1.09 g, 3.14 mmoles) se disolvió en diclorometano (10 mL) y TFA (3 mL, 38.9 mmoles) y la reacción se agitó a 25°C durante la noche. La reacción se vertió en un embudo de separación y se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio. El líquido se extrajo 3 veces con cloroformo/metanol (4:1). Las capas orgánicas se concentraron hasta un residuo blanco y se trituraron con éter dietílico. El precipitado se recogió para producir (2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)(pirrolidin-1-il)metona (0.497 g, 2.0 mmoles, 64%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, *J*=1.51 Hz, 1), 7.65 (s, 2 H), 7.35-7.46 (m, 1 H), 7.26-7.35 (m, 1 H), 3.41-3.57 (m, 4 H), 1.64-1.97 (m, 4 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.39; $[M+H]^+$ = 248.1.

Etapa C: (2-(5H-1'-Azaspiro[oxazol-4,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamina)benzo[d]tiazol-6-il)pirrolidin-1-il)metanona

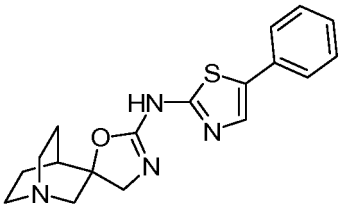


(2-(5H-1'-Azaspiro[oxazol-4,3'-

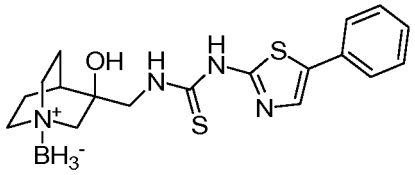
biciclo[2.2.2]octano]-2-ilamina)benzo-[d]tiazol-6-il)pirrolidin-1-il)metanona se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 1, etapas A-D** y usando (2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)(pirrolidin-1-il)metona (ejemplo 3, etapa B) como el material de partida. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (br. s., 1 H) 7.99 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J=8.31, 1.76 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.42-3.52 (m, 4 H) 3.04 (s, 2 H) 2.75-2.87 (m, 2 H) 2.67 (t, J=7.81 Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.76-1.98 (m, 5 H) 1.41-1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.33 $[M+H]^+$ = 412.2.

Ejemplo 4

N-(5-Feniltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



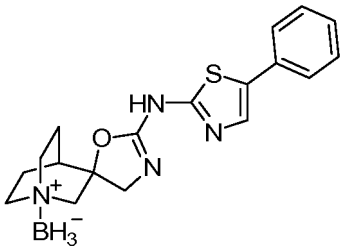
Etapa A: (3-Hidroxi-3-((3-(5-feniltiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A 5-feniltiazol-2-amina (0.52 g, 2.9 mmoles) en acetonitrilo (6 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol

(0.68 g, 3.8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 2 horas. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 20 mL) para producir el intermediario N-(5-feniltiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida. El intermediario se recogió en N,N-dimetilformamida (30 mL) y se trató con (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.5 g, 2.9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 65°C. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30-100% de acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar (3-hidroxi-3-((3-(5-feniltiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (.85 g, 2.19 mmoles, 74.4% de rendimiento) como un polvo blanco. La LC/MS confirmó producto con pérdida de BH_3 en las condiciones de LC/MS: tiempo de retención 3.26 (M+1-BH_3 = 375.33).

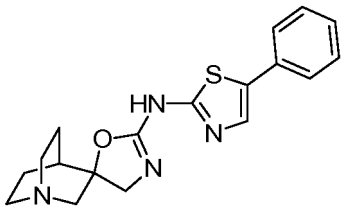
Etapa B: (2-(5-Feniltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amonioespiro-[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octano]-1'-il)trihiroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(5-feniltiazol-2-

il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.8 g, 2.1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (1.12 mL, 7.2 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto combinadas se concentraron al vacío para producir (2-(5-feniltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amonioespiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octano]-1'-il)trihidroborato (0.51 g, 1.44 mmoles, 70% de rendimiento) como un polvo blanco. LCMS-masa corresponde a BH_3 perdido en las condiciones de LC/MS: tiempo de retención 2.46 (M+1-BH_3 = 341.36).

Etapa C: N-(5-Feniltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(5-feniltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amonioespiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octano]-1'-il)trihidroborato (0.56 g, 1.58 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (3.95 mL, 11.86 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), seguido por

cloroformo (2 x 20 mL). Los orgánicos fueron combinados, secados con sulfato de magnesio, filtrados y concentrados al vacío para dar un polvo blanco. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 30 X 100mm; 220 longitud de onda; tiempo de gradiente 10 minutos; velocidad de flujo 40 ml/min; solvente A; 10% de metanol-90% de agua-0.1% de TFA, solvente B; 90% de metanol-10% de agua-0.1% de TFA). Las fracciones se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de sodio 1N y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 30 mL) y cloroformo (2 x 30 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío para dar N-(5-feniltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.4 g, 1.175 mmoles, 74.3% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.63 (1 H, br. s.), 7.71 (1 H, s), 7.52 (2 H, d, *J*=7.32 Hz), 7.37 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 7.25 (1 H, t, *J*=7.32 Hz), 3.82 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.57 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.02 (2 H, d, *J*=4.27 Hz), 2.79 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.92-1.97 (1 H, m), 1.44-1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.52; $[M+H]^+$ = 341.3.

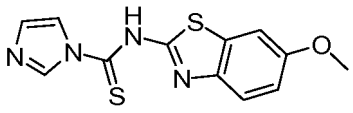
Los enantiómeros fueron separados usando una columna Chiralpak AS-H (30 x 250mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y UV monitoreada a 300 nm. Los picos separados se concentraron al

vacío para producir polvos blancos. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna produjo 0.4 g, 1.15 mmoles, 32.7% (4a, isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 7.69-7.87 (m, 1 H), 7.52-7.66 (m, *J*=10.99 Hz, 2 H), 7.37-7.51 (m, 2 H), 7.21-7.38 (m, 2 H), 3.52-4.00 (m, 2 H), 2.98-3.23 (m, 2 H), 2.78-2.94 (m, 2 H), 2.64-2.78 (m, 2 H), 1.88-2.19 (m, *J*=60.43 Hz, 2 H), 1.40-1.77 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T.. = 1.77; $[M+H]^+$ = 341.1. El segundo pico produjo 0.4 g, 1.15 mmoles, 32.7%. (4b, isómero R): L P.F. 187-9°C. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.62-7.84 (m, 1 H), 7.44-7.61 (m, 2 H), 7.33-7.46 (m, 2 H), 7.18-7.31 (m, 1 H), 3.50-3.99 (m, 2 H), 2.94-3.14 (m, 2 H), 2.74-2.91 (m, 2 H), 2.61-2.72 (m, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.82-2.00 (m, 1H), 1.34-1.72 (m,3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.78; $[M+H]^+$ = 341.1.

Ejemplo 5

N-(6-Metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

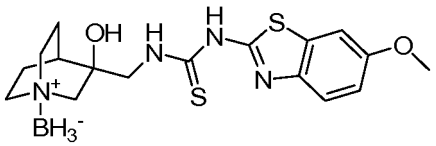
Etapa A: N-(6-Metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



A 6-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (0.53 g, 2.94 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió 1,1'-

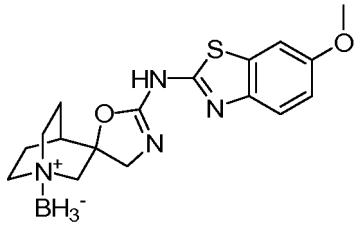
tiocarbonildiimidazol (0.681 g, 3.82 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 24 horas. El precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 20 mL) para producir el producto. El producto se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización adicional.

Etapa B: (3-hidroxi-3-((3-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



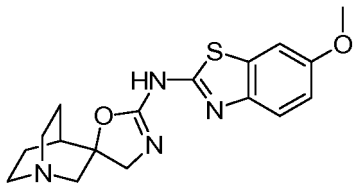
A N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (.82 g, 2.82 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.48 g, 2.82 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 6 horas. La reacción se concentró al vacío y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30%-100% de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones puras se combinaron y concentraron para producir (3-hidroxi-3-((3-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.7 g, 1.78 mmoles, 63.2% de rendimiento) como un polvo blanco. LC/MS confirmó producto como pérdida de BH_3 en las condiciones de LC/MS: tiempo de retención 3.11 (M+1-BH_3 = 379.4).

Etapa C: (2-(6-Metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.68 g, 1.73 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.95 mL, 6.1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar (2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.35 g, 0.98 mmoles, 56.4% de rendimiento) como un polvo blanco. LC/MS MH^+-BH_3 = 345.2.

Etapa D: N-(6-Metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-

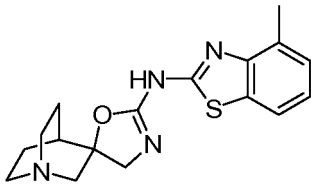
amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.33 g, 0.921 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3 M (2.30 mL, 6.91 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), seguido por cloroformo (2 x 20 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío para dar un polvo blanco. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna 30 X 100mm; 220 longitud de onda; tiempo de gradiente 10 minutos; velocidad de flujo 40 ml/min; solvente A; 10% de metanol-90% de agua-0.1% de TFA, solvente B; 90% de metanol-10% de agua-0.1% de TFA). Las fracciones se combinaron, se neutralizaron con hidróxido de sodio 1N y se extrajeron con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los materiales orgánicos fueron combinados, secados con sulfato de magnesio, filtrados y concentrados al vacío para dar N-(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.25 g, 0.73 mmoles, 79% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (1 H, d, J=1.22 Hz),7.48-7.52 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, J=2.75 Hz), 6.92 (1 H, dd, J=8.70, 2.59 Hz), 3.87 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.61 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.75-2.86 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H,

br. s.), 1.41-1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.44; $[M+H]^+$ = 345.3.

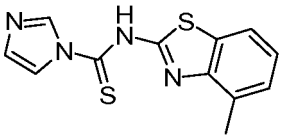
Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 23% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y monitoreados UV a 220 nm. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna produjo 205.5 mg, 0.60 mmoles, 34.1%. (5a, isómero S): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.40 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.92 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.77 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.77 (3 H, s), 3.58-3.65 (1 H, m), 3.02 (2 H, s), 2.74-2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.03-2.08 (1 H, m), 1.91 (1 H, br. s.), 1.39-1.65 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.40; $[M+H]^+$ = 345.2. El segundo pico produjo 206.9 mg, 0.6 mmoles, 34%. (5b, isómero R): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.88 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.40 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.93 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.52 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.77 (3 H,s), 3.62 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.75-2.86 (2 H, m), 2.67 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.04-2.09 (1 H, m), 1.92 (1 H, br. s.), 1.42-1.66 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. =1.70; $[M+H]^+$ = 345.1.

Ejemplo 6

N-(4-Metilbenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

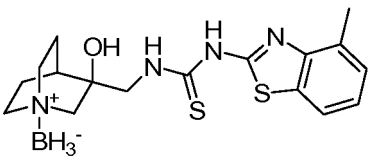


Etapa A: N-(4-Metilbenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



A 4-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (1.1 g, 6.7 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1.552 g, 8.71 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (50°C) durante 1 hora para producir N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (900 mg, 3.28 mmoles, 49% de rendimiento) y luego se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización adicional.

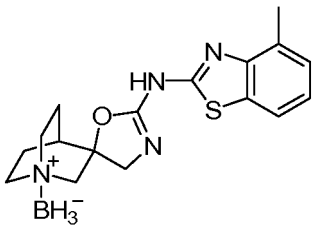
Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-

carbotioamida (0.71 g, 2.59 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.44 g, 2.59 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para dar (3-hidroxi-3-((3-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.65 g, 1.73 mmoles, 66.7% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.93 (1 H, s), 7.74 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.22-7.26 (1 H, m), 7.19 (1 H, t, *J*=7.63 Hz), 3.75-3.93 (2 H, m), 2.72-2.95 (6 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.03-2.14 (1 H, m), 1.95 (1 H, br. s.), 1.78-1.87 (1 H, m), 1.73 (1 H, ddd, *J*=13.81, 9.23, 5.04 Hz), 1.56 (1 H, td, *J*=9.99, 7.78 Hz), 1.38 (2 H, br. s.). (LC/MS) R.T. = 3.70; $[M+H]^+$ =375.2.

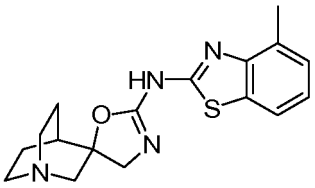
Etapa C: (2-(4-Metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amonio-espiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-

il)trihidroborato (0.62 g, 1.65 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.33 mL, 2.14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para dar (2-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.4 g, 1.17 mmoles, 70.9% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.80 (s, 1 H), 7.61 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.09 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H), 3.90 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.30 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H), 3.13-3.20 (m, 2 H), 3.00-3.09 (m, 1 H), 2.85-2.94 (m, 4 H), 2.57 (s, 4 H), 2.28 (s, 1 H), 2.06 (s, 1 H), 1.75-1.83 (m, 4 H), 1.45 (s, 1 H). (LC/MS) R.T. =2.73; $[M+H]^+$ = 343.2.

Etapa D: N-(4-Metilbenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.38 g, 1.11 mmoles) en acetona (9 mL) se

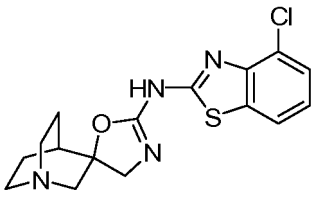
le añadió HCl 3M (2.78 mL, 8.33 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se recogió y neutralizó con hidróxido de sodio 1 N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.195 g, 0.594 mmoles, 53.5% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (s, 1 H), 7.60 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.13-7.17 (m, 1 H), 7.08 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.04 (s, 2 H), 2.76-2.85 (m, 2 H), 2.68 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 2.09 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.61 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H), 1.60 (s, 1 H), 1.50 (dd, *J*=7.17, 2.59 Hz, 1 H). (LC/MS) R.T. =1.76; $[M+H]^+$ = 329.2.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralcel OJ-H (30 x 250mm, 5 µm) con una fase móvil que consistía en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y se monitorearon UV a 300 nm. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna produjo 0.07 g, 0.21 mmoles, 38.9%. (6a, isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (br. s., 1 H) 7.59 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.11-7.18 (m, 1 H) 7.08 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.66 (d,

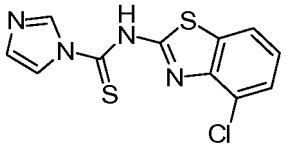
J=9.77 Hz, 1 H) 3.04 (s, 2 H) 2.73-2.89 (m, 2 H) 2.61-2.72 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.09 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 1 H) 1.43-1.71 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.75; $[M+H]^+$ = 329.1. El segundo pico produjo 0.07 g, 0.21 mmoles, 38.1%. (6b, isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (br. s., 1 H) 7.59 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.15 (d, *J*=7.20 Hz, 1 H) 7.08 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.66 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.00-3.09 (m, 2 H) 2.73-2.87 (m, 2 H) 2.62-2.72 (m, 2 H) 2.56 (s, 3 H) 2.05-2.12 (m, 1 H) 1.93 (br. s., 1 H) 1.56-1.67 (m, 2 H) 1.45-1.55 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.75; $[M+H]^+$ = 329.1.

Ejemplo 7

N-(4-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



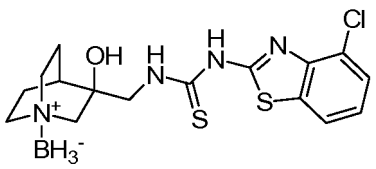
Etapa A: N-(4-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



A 4-clorobenzo[d]tiazol-2-amina (1.12 g, 6.07 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1.405 g, 7.89 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se

enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (40°C) durante 1 hora para producir N-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (0.33 g, 1.12 mmoles, 18.5% de rendimiento) y luego se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización adicional.

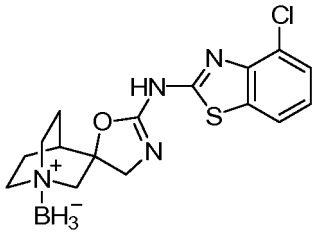
Etapa B: (3-((3-(4-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (0.3 g, 1.018 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.173 g, 1.018 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60-100% de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones del producto se concentraron al vacío para producir (3-((3-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.25 g, 0.63 mmoles, 61.9% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.19 (s, 1 H) 9.72 (br. s., 1 H) 7.93 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.51 (d,

J=7.93 Hz, 1 H) 7.26-7.32 (m, 1 H) 5.32 (s, 1 H) 3.88 (dd, *J*=13.73, 4.88 Hz, 1 H) 3.75 (dd, *J*=13.73, 4.88 Hz, 1 H) 2.73-2.95 (m, 6 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.96 (br. s., 1 H) 1.79-1.89 (m, 1 H) 1.68-1.78 (m, 1 H) 1.52-1.61 (m, 1 H) 1.39 (br. s., 3 H).

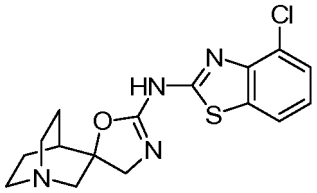
Etapa C: (2-(4-Clorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-((3-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.23 g, 0.58 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.117 mL, 0.75 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para producir (2-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.1 g, 0.27 mmoles, 47.6% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 7.79 (d, *J*=7.93 Hz, 1

H) 7.42 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 7.18 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.77 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.26-3.38 (m, 1 H) 3.19 (dd, *J*=15.26, 1.53 Hz, 1 H) 3.01-3.11 (m, 1 H) 2.81-3.00 (m, 3 H) 2.31 (br. s., 1 H) 2.03-2.15 (m, 1 H) 1.70-1.89 (m, 3 H) 1.45 (br. s., 3 H).

Etapa D: N-(4-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.08 g, 0.221 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (0.551 mL, 1.654 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se recogió y neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.05 g, 0.14 mmoles, 65.0% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (br. s., 1 H) 7.77 (dd, *J*=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 7.41 (dd, *J*=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 7.17 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H) 3.94 (d,

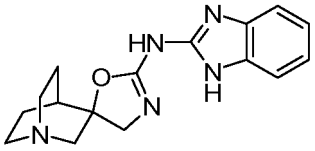
J=10.07 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.00-3.11 (m, 2 H) 2.76-2.88 (m, 2 H) 2.68 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 1.91-2.00 (m, 1 H) 1.47-1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.11; $[M+H]^+$ = 349.1.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralcel OJ-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2. La longitud de onda se estableció a 220 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna fue (S)-N-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.11 g, 0.30 mmoles, 34.8% de rendimiento). (7a, isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.90 (br. s., 1 H) 7.77 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.17 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 3.94 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.00-3.11 (m, 2 H) 2.76-2.90 (m, 2 H) 2.68 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 1.47-1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.06; $[M+H]^+$ = 349.1. El segundo pico fue (R)-N-(4-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.11 g, 0.30 mmoles, 35.2% de rendimiento). (7b, isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (br. s., 1 H) 7.77 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.40 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H) 7.16 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H) 3.94 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.99-3.11 (m, 2 H) 2.74-2.88

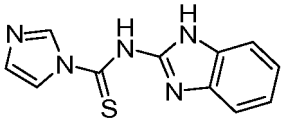
(m, 2 H) 2.68 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H) 2.11 (br. s., 1 H) 1.90-2.01 (m, 1 H) 1.44-1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.07; $[M+H]^+$ 349.1.

Ejemplo 8

N-(^{1}H-Benzo[d]imidazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

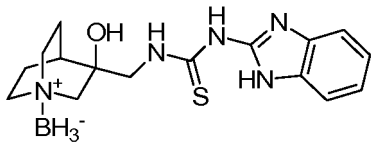


Etapa A: N-(^{1}H-Benzo[d]imidazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



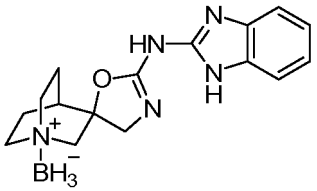
A ^{1}H-benzo[d]imidazol-2-amina (1.28 g, 9.61 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (2.227 g, 12.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (40°C) durante 1 hora para producir N-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (1.8 g, 7.4 mmoles, 77% de rendimiento) y luego se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización adicional.

Etapa B: (3-((3-^{1}H-Benzo[d]imidazol-2-iltioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



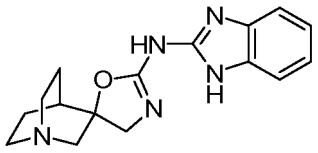
A N-(^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (1.07 g, 4.4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.748 g, 4.4 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60-100% de acetato de etilo/hexano. Las fracciones de producto se concentraron al vacío para producir (3-((3-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-iltioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.28 g, 3.71 mmoles, 84% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.41 (s, 1 H), 11.16 (s, 1 H), 7.43 (d, J=3.05 Hz, 3 H), 7.13 (ddd, J=9.46, 3.81, 3.51 Hz, 3 H), 5.36 (s, 1 H), 4.01-4.07 (m, 3 H), 3.79 (dd, J=13.28, 4.12 Hz, 1 H), 2.83-2.92 (m, 6 H), 2.71 (d, J=14.04 Hz, 2 H), 2.04-2.13 (m, 2 H), 1.89-1.94 (m, 3 H), 1.74 (td, J=9.46, 5.49 Hz, 2 H), 1.51-1.59 (m, 2 H), 1.38 (s, 2 H), 1.31 (s, 1 H). LC/MS confirmó producto como pérdida de BH_3 en las condiciones de LC/MS: tiempo de retención 2.75 (M+1-BH_3 = 332.2).

Etapa C: (2-(^{1}-H-Benzo[d]imidazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro-[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-((3-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-iltioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.0g, 2.9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.587 mL, 3.77 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexano). Las fracciones del producto se concentraron al vacío para producir (2-(^{1}H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.81 g, 2.6 mmoles, 90% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.29 (s, 1 H), 6.99-7.05 (m, 2 H), 3.90 (t, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.75 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.26-3.35 (m, 1 H), 3.13 (dd, *J*=14.95, 1.53 Hz, 1 H), 2.98-3.06 (m, 1 H), 2.84-2.92 (m, 3 H), 2.22 (s, 1 H), 1.98-2.05 (m, 1 H), 1.72-1.82 (m, 3 H), 1.45 (s, 1 H). La LC/MS confirmó producto como pérdida de BH_3 en las condiciones de LC/MS: tiempo de retención 2.29 (M+1-BH_3 = 298.2).

Etapa D: N-([1]H-benzo[d]imidazol-2-il)-4H-1'-azaspiro-[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



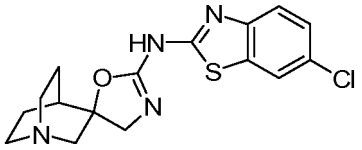
A (2-([1]H-Benzo[d]imidazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.77 g, 2.5 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (6.2 mL, 18.6 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se recogió y se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío para dar N-([1]H-benzo[d]imidazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.5 g, 1.68 mmoles, 68% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.45 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.00 (dd, *J*=5.65, 2.90 Hz, 4 H), 3.91 (d, *J*=10.07 Hz, 2 H), 3.64 (d, *J*=10.07 Hz, 2 H), 2.98-3.05 (m, 4 H), 2.73-2.82 (m, 4 H), 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 4 H), 2.03 (d, *J*=2.75 Hz, 2 H), 1.85-1.92 (m, 2), 1.54-1.63 (m, 4 H), 1.44-1.51 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.30; $[M+H]^+$ = 298.2.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AS-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que

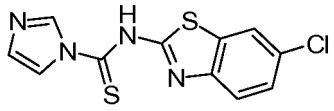
consistía en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y se monitoreó por UV a 330 nm. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna produjo 0.11 g, 0.36 mmoles, 33.0% (8a; isómero R): P.F. 255°C (dec). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.43 (br. s., 1 H) 9.16 (br. s., 1 H) 7.14-7.53 (m, 2 H) 6.82-7.09 (m, 2 H) 3.91 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.64 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.96-3.09 (m, 2 H) 2.71-2.87 (m, 2 H) 2.62-2.73 (m, 2 H) 2.01-2.08 (m, 1 H) 1.81-1.97 (m, 1 H) 1.54-1.66 (m, 2 H) 1.40-1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.26; $[M+H]^+$ = 298.2. El segundo pico produjo 0.11 g, 0.36 mmoles, 33.0%. (8b; isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.43 (br. s., 1 H) 9.20 (br. s., 1 H) 7.10-7.60 (m, 2 H) 6.83-7.11 (m, 2 H) 3.91 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.64 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 2.94-3.16 (m, 2 H) 2.71-2.86 (m, 2 H) 2.59-2.72 (m, 2 H) 1.97-2.09 (m, 1 H) 1.81-1.95 (m, 1 H) 1.53-1.71 (m, 2 H) 1.41-1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.28; $[M+H]^+$ = 298.2.

Ejemplo 9

N-(6-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



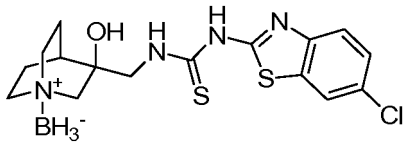
Etapa A: N-(6-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



A 6-clorobenzo[d]tiazol-2-amina (1.14 g, 6.17

mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1.43 g, 8 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (40°C) durante 1 hora para producir N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (1.16 g, 3.9 mmoles, 64% de rendimiento) y luego se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización adicional.

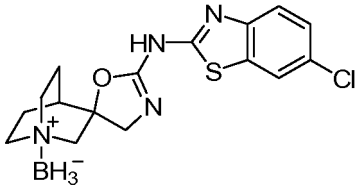
Etapa B: (3-((3-(6-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (0.86 g, 2.9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.5 g, 2.9 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60-100% de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para producir (3-((3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-

hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.4 g, 1.01 mmoles, 34.6% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.92 (br. s., 1 H) 9.89 (br. s., 1 H) 8.08 (br. s., 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.40-7.50 (m, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 3.88 (d, *J*=10.20 Hz, 1 H) 3.76 (d, *J*=10.20 Hz, 1 H) 2.67-3.02 (m, 6 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.80-1.95 (m, 2 H) 1.73 (br. s., 1 H) 1.01-1.63 (m, 4 H). MS (LC/MS) R.T. = 3.87; $[M+H]^+$ = 395.1.

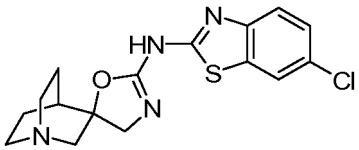
Etapa C: (2-(6-Clorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-((3-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.37 g, 0.93 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.19 mL, 1.2 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para producir (2-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.12 g, 0.33

mmoles, 35.5% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (br. s., 1 H) 7.95 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.36 (dd, *J*=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 3.88 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.76 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H) 3.26-3.37 (m, 1 H) 3.17 (dd, *J*=14.95, 1.83 Hz, 1 H) 3.00-3.11 (m, 1 H) 2.80-2.97 (m, 3 H) 2.28 (br. s., 1 H) 2.00-2.11 (m, 1 H) 1.69-1.88 (m, 3 H) 1.46 (br. s., 3 H). LC/MS: tiempo de retención 2.94 (M+1-BH_3 = 349.1).

Etapa D: N-(6-Clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.1 g, 0.28 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (0.69 mL, 2.07 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se recogió y neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío para dar N-(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.06 g, 0.17 mmoles, 62.4% de rendimiento) como un polvo

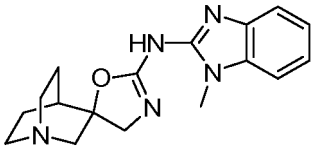
blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (br. s., 1 H) 7.93 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.35 (dd, *J*=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 3.90 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.99-3.11 (m, 2 H) 2.73-2.89 (m, 2 H) 2.6 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.82-1.99 (m, 1 H) 1.43-1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.07; $[M+H]^+$ = 349.1.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AS-H (30 x 250mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y se monitorearon por UV a 220 nm. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna produjo 0.034 g, 0.10 mmoles, 36.2%. (9a; isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 1 H) 7.93 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H) 7.35 (dd, *J*=8.55, 2.14 Hz, 1 H) 3.90 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 2.97-3.11 (m, 2 H) 2.73-2.89 (m, 2 H) 2.67 (t, J=7.48 Hz, 2 H) 2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (br. s., 1 H) 1.43-1.69 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.05; $[M+H]^+$ = 349.1. Rotación óptica = + 4.00°. El segundo pico produjo 0.037 g, 0.10 mmoles, 39.4%. (9b; isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 1 H) 7.93 (d, J=2.14 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.55 Hz, 1 H) 7.35 (dd, J=8.55, 2.44 Hz, 1 H) 3.90 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 3.65 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 2.93-3.13 (m, 2 H) 2.72-2.91 (m, 2 H) 2.62-2.73 (m, 2 H)

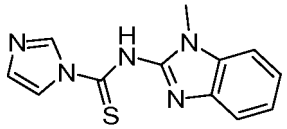
2.08 (br. s., 1 H) 1.93 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 1.44-1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.04; $[M+H]^+$ = 349.1. Rotación óptica = -3.74°.

Ejemplo 10

N-(1-Metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

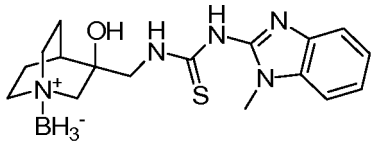


Etapa A: N-(1-Metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



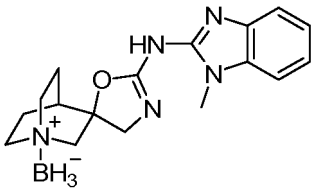
A 1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-amina (1.28 g, 8.7 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (2.015 g, 11.31 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (40°C) durante 1 hora para producir N-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (1.6 g, 6.22 mmoles, 71.5% de rendimiento) y luego se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización adicional.

Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (1.04 g, 4.04 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.687 g, 4.04 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (60-100% de acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para producir (3-hidroxi-3-((3-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.28 g, 3.56 mmoles, 88% de rendimiento) como un polvo blanco. La LC/MS confirmó producto como pérdida de BH_3 en las condiciones de LC/MS: tiempo de retención 3.01 (M+1-BH_3 = 346.2).

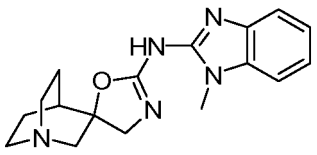
Etapa C: (2-(1-Metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-

il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.19 g, 3.31 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (1.55 mL, 9.9 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexano). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para producir (2-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.94 g, 2.9 mmoles, 87% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (br. s., 1 H) 7.34-7.44 (m, 1 H) 7.26-7.34 (m, 1 H) 7.00-7.12 (m, 2 H) 3.90 (d, *J*=10.32 Hz, 1 H) 3.77 (d, *J*=10.32 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 3.28 (dd, *J*=14.86, 2.27 Hz, 1 H) 3.13 (dd, *J*=14.86, 1.51 Hz, 1 H) 2.95-3.08 (m, 1 H) 2.75-2.95 (m, 3 H) 2.2 (br. s., 1 H) 1.96-2.11 (m, 1 H) 1.67-1.89 (m, 3 H) 1.43 (br. s., 3 H). LC/MS: tiempo de retención 2.37 (M+1-BH_3 = 312.2).

Etapa D: N-(1-Metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-

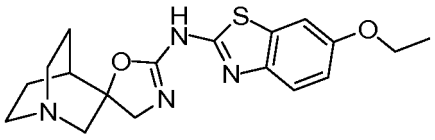
il)trihidroborato (0.92 g, 2.8 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (7.1 mL, 21.2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se recogió y neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(1-metil-^{1}H-benzo[d]imidazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.84 g, 2.7 mmoles, 95% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24-9.39 (m, 1 H) 7.33-7.42 (m, 1 H) 7.25-7.33 (m, 1 H) 6.99-7.10 (m, 2 H) 3.92 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.66 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 2.97-3.08 (m, 2 H) 2.78 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H) 2.67 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H) 2.01-2.09 (m, 1 H) 1.80-1.96 (m, 1 H) 1.40-1.66 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.49; $[M+H]^+$ = 312.2.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralcel OJ-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 22% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y se monitorearon por UV a 300 nm. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pic fuera de la columna produjo 0.065 g, 0.205 mmoles, 39.8%. (10a, isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H) 7.35-7.45 (m, 1 H) 7.26-7.34 (m, 1 H) 7.00-7.15 (m, 2 H) 3.93 (d, *J*=10.10 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=10.10 Hz, 1 H)

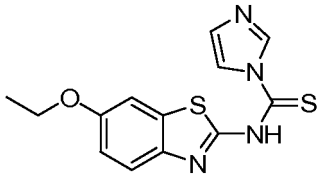
3.59 (s, 3 H) 2.93-3.13 (m, 2 H) 2.74-2.89 (m, 2 H) 2.61-2.74 (m, 2 H) 2.05 (br. s., 1 H) 1.91 (br. s., 1 H) 1.38-1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.37; $[M+H]^+$ = 312.2. Rotación óptica = -16.02°. El segundo pico produjo 0.06 g, 0.19 mmoles, 36.8%. (10b; isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.31 (br. s., 1 H) 7.33-7.43 (m, 1 H) 7.25-7.33 (m, 1 H) 6.93-7.11 (m, 2 H) 3.93 (dd, *J*=9.92, 3.20 Hz, 1 H) 3.67 (dd, *J*=9.92, 3.20 Hz, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 2.94-3.13 (m, 2 H) 2.74-2.85 (m, 2 H) 2.59-2.72 (m, 2 H) 2.04 (br. s., 1 H) 1.90 (br. s., 1 H) 1.37-1.70 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.37; $[M+H]^+$ = 312.2. Rotación óptica = +35.99°.

Ejemplo 11

N-(6-Etoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



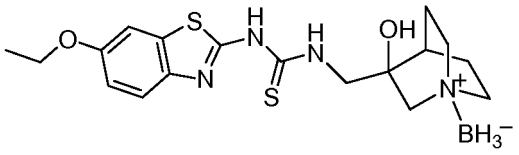
Etapa A: N-(6-Etoxibenzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



En un frasco se pusieron 6-etoxibenzo[d]tiazol-2-amina (1.5 g, 7.72 mmoles) y di(^{1}H-imidazol-1-il)metantiona (1.789 g, 10.04 mmoles) en acetonitrilo (15 mL). La reacción se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se

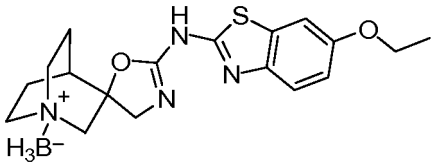
filtró y el precipitado se recogió para dar 2.4 gramos (7.88 mmoles, 102%) de sólidos color herrumbre.

Etapa B: (3-((3-(6-Etoxibenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



En un frasco se pusieron N-(6-etoxibenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (2.4 g, 7.88 mmoles) y (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.341 g, 7.88 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 mL). La reacción se calentó a 80°C. Después de 2 horas la reacción se vertió en agua y el cloroformo y el material orgánico se extrajo y se concentró hasta dar un aceite rojo. Este material se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación o caracterización adicional.

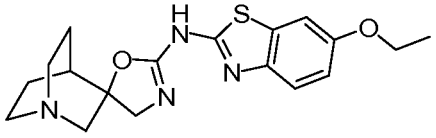
Etapa C: (2-(6-Etoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro-[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



En un matraz se pusieron (3-((3-(6-

etoxibenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)-metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (3.2 g, 7.9 mmoles) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (4.3 mL, 27.6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas y luego se vertió en agua y cloroformo. El material orgánico se recogió y se concentró hasta un residuo. El residuo se trituró en éter y el precipitado se recogió mediante filtración al vacío para producir 1.11 gramos (2.98 mmoles, 37.8%) de polvo gris.

Etapa D: N-(6-Etoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



En un frasco se pusieron (2-(6-etoxibenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (500 mg, 1.34 mmoles) y HCl (8.06 mL, 24.17 mmoles) en acetona (10 mL). La reacción se monitoreó mediante HPLC. Después de 2 horas, la reacción se completó mediante LC/MS. La reacción se vertió en agua y cloroformo, y la capa orgánica se apartó. La capa acuosa se neutralizó y se extrajo con cloroformo (2x). La segunda fracción de cloroformo se concentró hasta un residuo blanco. El sólido se trituró en éter y el precipitado se recogió para producir 314.4 mg (0.877 mmoles, 65.3%) del material deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (1 H,

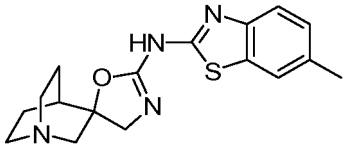
br. s.), 7.50 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.38 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.91 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.52 Hz), 4.03 (2 H, q, *J*=7.05 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.62 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.78 (2 H, t, *J*=7.81 Hz), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.42-1.67 (3 H, m), 1.33 (3 H, t, *J*=7.05 Hz). MS (LC/MS) R.T. = 1.60; $[M+H]^+$ = 359.0.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AS-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y se monitorearon por UV a 300 nm. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna produjo 62.4 mg, 0.17 mmoles, 31.2%. (11a; isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (1 H, br. s.), 7.49 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.38 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.91 (1 H, dd, *J*=8.85, 2.44 Hz), 4.03 (2 H, q, *J*=7.02 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.72-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.43-1.64 (3 H, m), 1.33 (3 H, t, *J*=7.02 Hz). MS (LC/MS) R.T. = 1.81; $[M+H]^+$ = 359.1. El segundo pico produjo 58.9 mg, 0.164 mmoles, 29.5%. (11b; isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (1 H, br. s.), 7.48 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 7.37 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 4.02 (2 H, q, *J*=7.02 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.01 (2 H, s),

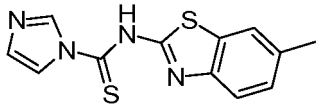
2.72-2.85 (2 H, m), 2.62-2.69 (2 H, m), 2.04 (1 H, d, J=2.44 Hz), 1.90 (1 H, d, J=4.27 Hz), 1.42-1.63 (3 H, m), 1.29-1.35 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.52; $[M+H]^+$ = 359.1.

Ejemplo 12

N-(6-Metilbenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

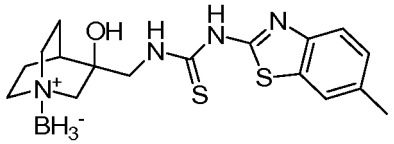


Etapa A: N-(6-Metilbenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida



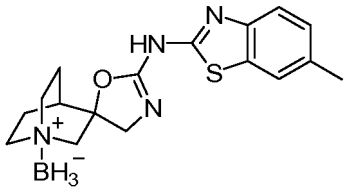
A 6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (1. g, 6.2 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (1.44 g, 8.1 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (40°C) durante 1 hora para producir N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (1.06 g, 3.86 mmoles, 62% de rendimiento) y luego se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación o caracterización adicional.

Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-^{1}H-imidazol-1-carbotioamida (0.96 g, 3.5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.595 g, 3.5 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40-100% de acetato de etilo/hexanos). Las fracciones de producto se concentraron al vacío para producir (3-hidroxi-3-((3-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.88 g, 2.338 mmoles, 66.8% de rendimiento) como un polvo blanco. MS (LC/MS) R.T. = 3.71; $[M+H]^{+}$ = 375.2.

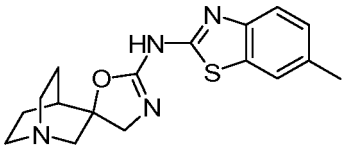
Etapa C: (2-(6-Metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-

il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.86 g, 2.285 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.288 g, 2.285 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró y se añadió acetato de etilo. El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo adicional. El polvo se secó en un horno de vacío (70°C) para producir (2-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.65 g, 1.899 mmoles, 83% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (1 H, br. s.), 7.59 (1 H, s), 7.51 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.15 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=10.38 Hz),3.74 (1 H, d, *J*=10.38 Hz),3.29 (1 H, dd, *J*=15.26, 1.83 Hz), 3.14 (1 H, d, *J*=15.26 Hz), 2.99-3.09 (1 H, m), 2.80-2.95 (3 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.25 (1 H,br. s.), 2.03 (1 H, t, *J*=10.22 Hz), 1.70-1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 2.78; $[M+H]^+$ = 343.2.

Etapa D: N-(6-Metilbenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.24 g, 0.70 mmoles) en acetona (9 mL) se

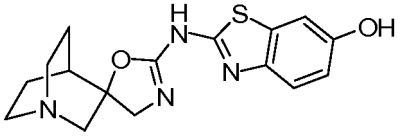
le añadió HCl 3M (1.753 mL, 5.26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se recogió y se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para producir N-(6-metilbenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.19 g, 0.58 mmoles, 83% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (1 H, br. s.), 7.57 (1 H, s), 7.49 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.13 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 3.88 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=9.77 Hz),2 .98-3.04 (2 H, m), 2.72-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.36 (3 H, s), 2.05 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 1.91 (1 H, br. s.), 1.53-1.64 (2 H, m), 1.42-1.53 (1 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.79; $[M+H]^+$ = 329.2.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralcel OJ-H (4.6 x 25 cm, 5µm) con 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2 y se monitorearon por UV a 300 nm. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna produjo 0.11 g, 0.34 mmoles, 55%. (12a; isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1 H) 7.57 (s, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.13 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 3.89 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 3.63 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 2.99-3.06 (m, 4 H), 2.75-2.84 (m, 4 H),

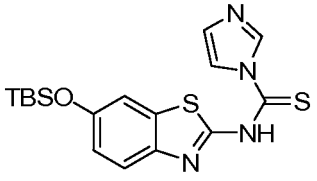
2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 4 H), 2.37 (s, 7 H), 2.06 (s, 2 H), 1.92 (s, 2 H), 1.55-1.64 (m, 4 H), 1.49 (dd, *J*=9.77, 2.44 Hz, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.80: $[M+H]^+$ = 329.2. Rotación óptica = -4.52. El segundo pico produjo 0.11 g, 0.34 mmoles, 55%. (12b; isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.96 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J*=2.44 Hz, 2 H), 2.75-2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.06 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.55-1.64 (m, 2 H), 1.49 (dd, *J*=9.77, 2.75 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.80; $[M+H]^+$ = 329.2 Rotación óptica = +10.08.

Ejemplo 13

2-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-ol



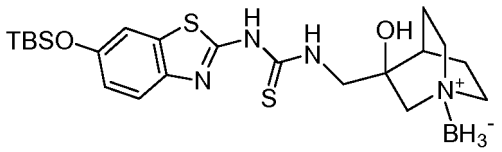
Etapa A: N-(6-(ter-Butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



A 6-(*ter*-butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-amina (preparada como se describió en WO 2007/086800 p. 102)

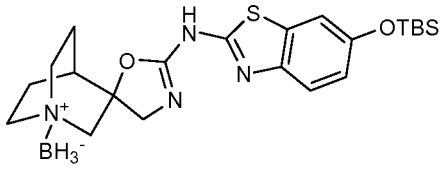
(3.1 g, 11.05 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió tiocarbonil diimidazol (2.56 g, 14.37 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo para dar un sólido amarillo. El producto, N-(6-(*ter*-butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (3.85 g, 9.86 mmoles, 89% de rendimiento), se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. MS (LC/MS) R.T. = 2.56; $[M+H]^+$ = 388.9.

Etapa B: (3-((3-(6-(ter-butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



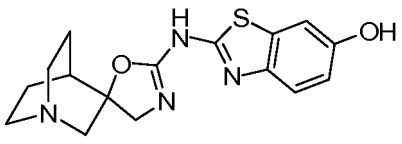
A N-(6-(*ter*-butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (3.85 g, 9.86 mmoles) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se le añadi´(3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.68 g, 9.86 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y luego se vertió en una mezcla de cloroformo y agua. La capa orgánica se recogió y se concentró al vacío para dar (3-((3-(6-(*ter*-butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (6.2 g) como un aceite amarillo.

Etapa C: (2-(6-(ter-Butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-((3-(6-(*ter*-butildimetilsililoxi)benzo[d]-tiazol-2-il)tioureido)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (4.9 g, 9.9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadió 1,3-diisopropilcarbodiimida (5.4 mL, 34.5 mmoles). La reacción se calentó a 80°C y se monitoreó mediante LC/MS. La reacción se calentó a 80°C y se monitoreó mediante LC/MS. La reacción se enfrió y luego se vertió en una mezcla de cloroformo y agua. La capa orgánica se recogió y se concentró al vacío. El residuo restante se trituró en éter. El precipitado se recogió para dar (2-(6-(*ter*-butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (3.28 g, 7.15 mmoles, 72.6% de rendimiento). MS (LC/MS) R.T. = 3.60; $[M+H-BH_3]^+$ = 445.2.

Etapa D: 2-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-ol



A (2-(6-(*ter*-butildimetilsililoxi)benzo[d]tiazol-2-

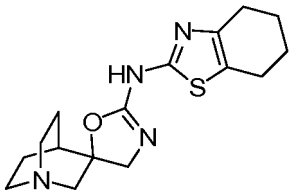
ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (3.2 g, 6.98 mmoles) en acetona (10 mL) se le añadió HCl (8.14 mL, 24.43 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo después con cloroformo. La capa orgánica se recogió y se concentró al vacío. El residuo restante se trituró en éter para dar 2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (959 mg, 2.90 mmoles, 41.5% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (1 H, br. s.), 8.85 (1 H, br. s.), 7.41 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.12 (1 H, d, J=2.44 Hz), 6.78 (1 H, dd, J=8.85, 2.44 Hz), 3.86 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.61 (1 H, d, J=10.07 Hz), 2.96-3.06 (2 H, m), 2.71-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, J=7.78 Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.90 (1 H, br. s.), 1.43-1.64 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.03; $[M+H]^+$ = 331.29.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2. La longitud de onda se estableció a 300 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna fue (S)-2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (395.2 mg,1.19 mmoles, 41.4% de rendimiento). (13a, isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (1 H, br. s.), 8.84 (1 H, br. s.), 7.41

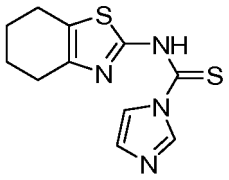
(1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.12 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.78 (1 H, dd, *J*=8.55, 2.44 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 2.96-3.05 (2 H, m), 2.72-2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.90 (1 H, br. s.), 1.52-1.64 (2 H, m), 1.43-1.52 (1 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.30; $[M+H]^+$ = 331.4. El segundo pico fue (R)-2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-ol (375 mg, 1.14 mmoles, 39.3% de rendimiento). (13b, isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.40 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.11 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 6.77 (1 H, dd, *J*=8.55, 2.44 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.60 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.73-2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.90 (1 H, br. s.), 1.54-1.62 (2 H, m), 1.43-1.52 (1 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.43; $[M+H]^+$ = 331.4.

Ejemplo 14

N-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



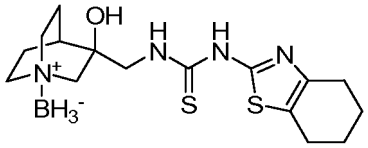
Etapa A: N-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



A 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina (0.5 g, 3.24 mmoles) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió di(1H-

imidazol-1-il)metantiona (0.58 g, 3.24 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se concentró para dar un producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexano) para producir N-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (0.60 g, 2.27 mmoles, 70.0% de rendimiento) como un polvo blanco.

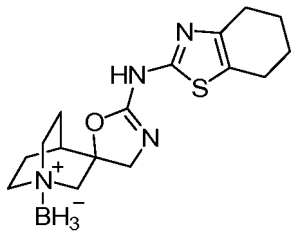
Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (0.54 g, 2 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.35 g, 2 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró para dar producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexano) produciendo el primer punto/fracciones (TLC) como el producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir (3-hidroxi-3-((3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-

il)trihidroborato (0.51 g, 1.39 mmoles, 68.2% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.46 (s, 1 H), 5.26 (s, 1 H), 3.89 (dd, *J*=13.58, 5.34 Hz, 1 H), 3.68 (dd, *J*=13.73, 4.88 Hz, 1 H), 2.55-2.94 (m, 8 H), 2.06 (dd, *J*=9.31, 3.20 Hz, 1 H), 1.66-1.90 (m, 6 H), 1.21-1.59 (m, 4 H); $[M+H]^+$ = 365.1.

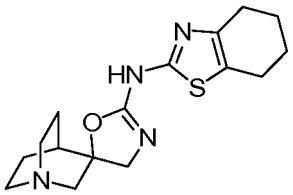
Etapa C: (2-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]-tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.5 g, 1.37 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N-diisopropilcarbodiimida (0.74 mL, 4.78 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 4 horas. La reacción se concentró para producir un residuo crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexanos) produciendo el segundo punto/fracciones (TLC) como el producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir (2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-

5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.38 g, 1.14 mmoles, 84% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26-8.86 (m, 1 H), 3.78 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.19-3.30 (m, *J*=14.95, 2.14 Hz, 1 H), 2.96-3.12 (m, 2 H), 2.78-2.94 (m, 3 H), 2.54-2.65 (m, 4 H), 2.19 (s, 1 H), 2.00 (s, 1 H), 1.66-1.85 (m, 7 H), 1.43 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.50; $[M+H-BH_3]^+$ = 319.1.

Etapa D: N-(4,5,6,7-Tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.36 g, 1.08 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (0.36 mL, 1.08 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se completó mediante TLC (punto inferior). Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se separó después. La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-

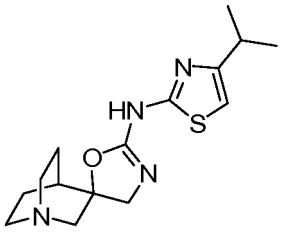
biciclo[2.2.2]octan]-2-amina racémica (0.28 g, 0.84 mmoles, 78% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30-8.75 (br. s, 1 H), 3.79 (d, *J*=9.44 Hz, 1 H), 3.55 (d, *J*=9.76 Hz, 1 H), 2.90-3.03 (m, 2 H), 2.54-2.84 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.75 (d, *J*=2.44 Hz, 4 H), 1.36-1.67 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.39; $[M+H]^+$ = 319.1.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 23% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2. La longitud de onda se estableció a 300 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna fue (S)-N-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.1 g, 0.29 mmoles, 36.8% de rendimiento). (14a, isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29-8.89 (br. s., 1 H), 3.80 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.54 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 2.94-3.04 (m, 2 H), 2.55-2.85 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.85-1.94 (m, 1 H), 1.70-1.81 (m, *J*=2.43 Hz, 4 H), 1.39-1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.54; $[M+H]^+$ = 319.1. El segundo pico fue (R)-N-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.11 g, 0.30 mmoles, 38.2% de rendimiento). (14b, isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.96 (br.s, 1 H), 3.79 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.52 (d,

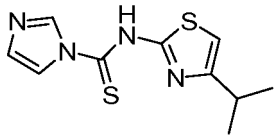
J=9.76 Hz, 1 H), 2.95-3.08 (m, 2 H), 2.55-2.80 (m, 8 H), 2.00 (s, 1 H), 1.85-1.90 (m, 1 H), 1.70-1.79 (m, *J*=2.42 Hz, 4 H), 1.39-1.63 (m, 3 H); $[M+H]^+$ = 319.1.

Ejemplo 15

N-(4-Isopropiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

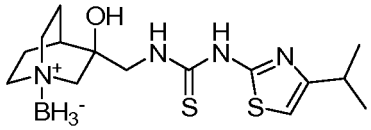


Etapa A: N-(4-Isopropiltiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



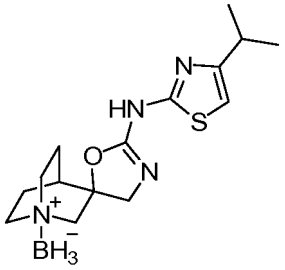
A 4-isopropiltiazol-2-amina (1.04 g, 7.31 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añadió 1,1-tiocarbonildiimidazol (1.7 g, 9.5 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). El polvo amarillo se secó en un horno de vacío (40°C) durante 2 horas. El producto, N-(4-isopropiltiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (1.02 g, 4.04 mmoles, 55.3% de rendimiento), se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-(4-isopropiltiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(4-isopropiltiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (0.57 g, 2.26 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.38 g, 2.26 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se concentró para dar producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexano) para dar (3-hidroxi-3-((3-(4-isopropiltiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.56 g, 1.58 mmoles, 70.0% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.62 (s, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 5.31 (s, 1 H), 3.58-3.96 (m, 2 H), 2.63-3.1 (m, 7 H), 2.00-2.22 (m, 1 H), 1.65-1.97 (m, 3 H), 1.16-1.61 (m, 10 H). MS (LC/MS) R.T. = 3.43; $[M+H]^+$ = 353.2.

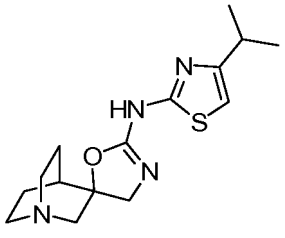
Etapa C: (2-(5-Isopropiltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(5-isopropiltiazol-2-

il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.54 g, 1.52 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diiospropilcarbodiimida (0.83 mL, 5.33 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 24 horas. La reacción se concentró para dar un residuo crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexanos) dando el segundo punto/fracciones (TLC) como el producto. Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir (2-(5-isopropiltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.39 g, 1.22 mmoles, 80% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.55 (s, 1 H), 3.75 (m, 2 H), 3.20-3.31 (m, 1 H), 2.96-3.15 (m, 2 H), 2.77-2.97 (m, 4 H), 2.22 (s, 1 H), 2.01 (s, 1 H), 1.68-1.90 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H), 1.21 (d, *J*=7.02 Hz, 6 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.36; $[M+H-BH_3]^+$ = 307.2.

Etapa D: N-(4-Isopropiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(4-isopropiltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-

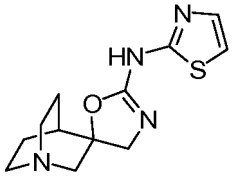
il)trihidroborato (0.42 g, 1.31 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (0.44 mL, 1.31 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se completó mediante TLC (punto inferior). Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se separó después. La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(4-isopropiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina racémica (0.34 g, 1.05 mmoles, 80% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.91 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.83 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 3.57 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.58-2.92 (m, 5 H), 2.02 (s, 1 H), 1.82-1.96 (m, 1 H), 1.38-1.66 (m, 3 H), 1.20 (d, J=7.02 Hz, 6 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.27; $[M+H]^+$ = 307.1.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralcel OJ-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 23% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2. La longitud de onda se estableció en 300 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de la columna fue (S)-N-(4-isopropiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.01 g, 0.03 mmoles, 2.95% de

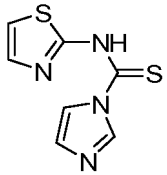
rendimiento). (15a, isómero S): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35-8.95 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82 (d, *J*=9.41 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.46 Hz, 1H), 2.99 (s, 2 H), 2.60-2.88 (m, 5 H), 2.02 (s, 2 H), 1.82-1.96 (m, 1 H), 1.38-1.65 (m, 3 H), 1.20 (d, *J*=6.71 Hz, 6 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.38; $[M+H]^+$ = 307.1. El segundo pico fue (R)-N-(4-isopropiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.02 g, 0.05 mmoles, 4.83% de rendimiento). (15b, isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.35-8.91 (m, 1 H), 6.52 (s, 1 H), 3.82 (d, *J*=9.44 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.60-2.90 (m, 5 H), 2.02 (s, 2 H), 1.82-1.96 (m, 1 H), 1.38-1.62 (m, 3 H), 1.20 (d, *J*=6.78 Hz, 6 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.49; $[M+H]^+$ = 307.3.

Ejemplo 16

N-(Tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



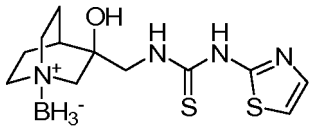
Etapa A: N-(Tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



A tiazol-2-amina (2.12 g, 21.17 mmoles) en

acetonitrilo (30 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (4.90 g, 27.5 mmoles). La reacción se agitó a 60°C durante 5 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró y se lavó con acetonitrilo frío (2 x 15 mL) para dar un polvo anaranjado-café. El producto, N-(tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (3.70 g, 17.60 mmoles, 83% de rendimiento), se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna caracterización adicional.

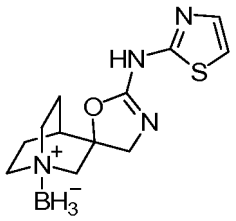
Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-tiazol-2-iltioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (1.7 g, 8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.37 g, 8 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se concentró para dar producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexano) produciendo el primer punto/fracciones (TLC) como el producto. Las fracciones se combinaron y concentraron para dar (3-hidroxi-3-((3-tiazol-2-iltioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-

il)trihidroborato (1.5 g, 4.80 mmoles, 59.8% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.64 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=3.36 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 3.78 (dd, 2 H), 2.59-3.02 (m, 6 H),1 .99-2.18 (m, 1 H), 1.79-1.92 (m, 2 H), 1.64-1.80 (m, 1 H), 1.19-1.65 (m, 4 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.73; $[M+H]^+$ = 311.1.

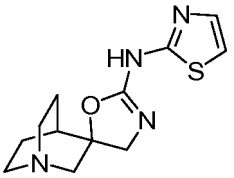
Etapa C: (2-(tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-tiazol-2-iltioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (1.2 g, 3.84 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (2.09 mL, 13.45 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 24 horas. La reacción se concentró para dar un residuo crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexano) produciendo el primer punto/fracciones (TLC) como el producto. Las fracciones se combinaron y concentraron para producir (2-(tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.84 g, 3.02 mmoles, 79% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.37-

9.14 (m, 1 H), 7.32 (d, *J*=3.66 Hz, 1 H), 7.04 (d, *J*=3.66 Hz, 2 H), 3.79 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.67 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.20-3.29 (m, *J*=14.95, 2.14 Hz, 1 H), 2.97-3.15 (m, 2 H), 2.78-2.94 (m, 3 H), 2.22 (s, 1 H), 1.95-2.08 (m, 1 H), 1.66-1.85 (m, 3 H), 1.43 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.57; $[M+H-BH_3]^+$ = 265.1.

Etapa D: N-(Tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.57 g, 2.05 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (0.68 mL, 2.05 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se completó mediante TLC (punto inferior). Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se separó después. La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina racémica (0.4 g, 1.44 mmoles, 70.2% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.24 (d, *J*=3.74 Hz, 2 H), 7.01

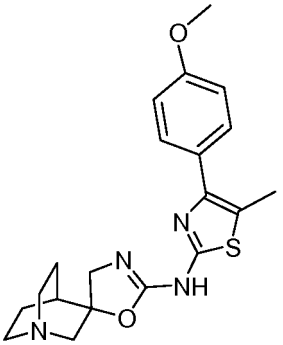
(d, *J*=3.75 Hz, 2 H), 3.78 (d, *J*=9.80 Hz, 2 H), 3.53 (d, *J*=9.80 Hz, 2 H), 2.97-3.05 (m, 4 H), 2.74-2.86 (m, 4 H), 2.65 (t, *J*=7.84 Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.53-1.64 (m, 4 H), 1.45-1.56 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.28; $[M+H]^+$ = 265.1.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralcel OJ-H (30 x 250mm, 5µm) con una fase móvil que consistía en 23% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2. La longitud de onda se estableció a 300 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para producir polvos blancos. El primer pico fuera de lacolumna fue (S)-N-(tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.12 g, 0.43 mmoles, 18.80% de rendimiento). (16a, isómero S): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.26 (d, *J*=3.75 Hz, 2 H), 7.00 (d, *J*=3.77 Hz, 2 H), 3.78 (d, *J*=9.81 Hz, 2 H), 3.54 (d, *J*=9.82 Hz, 2 H), 2.95-3.10 (m, 4 H), 2.75-2.82 (m, 4 H), 2.65 (t, *J*=7.80 Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88 (s, 2 H), 1.53-1.60 (m, 4 H), 1.42-1.51 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.32; $[M+H]^+$ = 265.1. El segundo pico fue (R)-N-(tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.15 g, 0.52 mmoles, 22.96% de rendimiento). (16b, isómero R): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 7.25 (d, *J*=3.74 Hz, 2 H), 7.00 (d, *J*=3.76 Hz, 2 H), 3.78 (d, *J*=9.80 Hz, 2 H), 3.53 (d, *J*=9.80 Hz, 2 H), 2.95-3.08 (m, 4 H), 2.75-2.84 (m, 4 H), 2.65 (t, *J*=7.80 Hz, 4 H), 2.01 (s, 2 H), 1.88

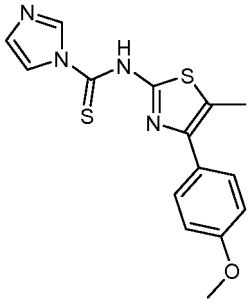
(s, 2 H), 1.54-1.62 (m, 4 H), 1.43-1.53 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.28; $[M+H]^+$ = 265.3.

Ejemplo 17

N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



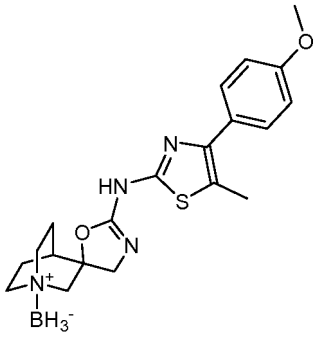
Etapa A: N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



A 4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-amina (0.98 g, 4.45 mmoles) en acetonitrilo (25 mL) se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (1.03 g, 5.78 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró. El polvo se lavó con acetonitrilo (2 x 10 mL) y se secó para producir N-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (1.28 g, 3.87 mmoles, 87% de rendimiento) como

un polvo amarillo. El producto se llevó directamente a la siguiente etapa.

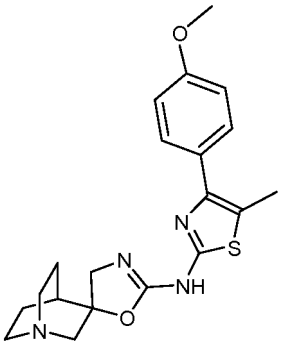
Etapa B: (2-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A N-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carboxamida (0.44 g, 1.39 mmoles) en N,N-dimetilformamida (25 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.24 g, 1.39 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. Se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.65 mL, 4.16 mmoles) y la reacción se calentó a 75°C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se concentró para dar el producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (60-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar (2-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.41 g, 1.029 mmoles, 74.2% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H),

3.80 (d, 4 H), 3.67 (s, 1 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 3.13 (s, 1 H), 3.03 (s, 1 H), 2.83-2.92 (m, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.23 (s, 1 H), 2.07 (s, 1 H), 1.73-1.82 (m, 2 H), 1.44 (s, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.88; $[M+H]^+$ = 399.34.

Etapa C: N-(4-(4-Metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

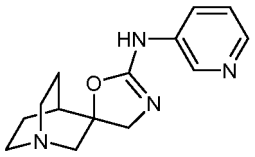


A (3-hidroxi-3-((3-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.08 g, 0.19 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 2M (0.09 mL, 0.19 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se completó mediante TLC (punto inferior). Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se recogió y se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(4-(4-metoxifenil)-5-metiltiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.05 g, 0.12 mmoles, 66.8% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-

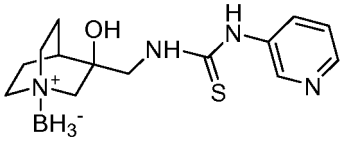
d_6) δ ppm 7.58 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 3.83 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.56 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.74-2.83 (m, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.54-1.62 (m, 2 H), 1.48 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.04; $[M+H]^+$ = 385.28.

Ejemplo 18

(E)-N-(1'-Azaspiro[oxazolidin-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-iliden)piridin-3-amina



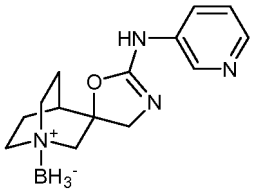
Etapa A: (3-Hidroxi-3-((3-piridin-3-iltioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A una suspensión agitada de (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (247 mg, 1.45 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió una solución de 3-isotiocianatopiridina (298 mg, 2.19 mmoles) en tetrahidrofurano (1.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo (sólido ceroso blanco) se purificó mediante cromatografía en columna (3% de metanol/acetato de etilo) para dar (3-hidroxi-3-((3-piridin-

3-iltioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (294.6 mg, 0.96 mmoles, 66.2% de rendimiento) como una espuma blanca. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.56-8.70 (m, 1 H), 8.24-8.36 (m, 1 H), 8.08-8.16 (m, 1 H), 7.32-7.48 (m, 1 H), 4.02-4.18 (m, 1 H), 3.67-3.77 (m, 1 H), 3.53-3.62 (m, 1 H), 2.88-3.11 (m, 3 H), 2.70-2.88 (m, 1 H), 2.15-2.29 (m, 1 H), 1.92-2.12 (m, 2 H), 1.73-1.89 (m, 1 H), 1.54-1.69 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.00; [MH^+-BH_3] = 293.10.

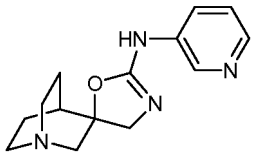
Etapa B: (E)-(2-(Piridin-3-ilimino)-1'-amoniospiro[oxazolidin-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A una solución de (3-hidroxi-3-((3-piridin-3-iltioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (294.6 mg, 0.96 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le añadió una solución de N,N'-metandiilidendipropan-2-amina (121 mg, 0.96 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 mL) y la mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadieron 133 mg adicionales de N,N'metandiilidendipropan-2-amina en 0.5 mL de N,N-dimetilformamida, y la reacción se dejó continuar durante otros 7 días. La reacción se purificó

mediante cromatografía encolumna (5-10% de metanol/acetato de etilo) para dar (E)-(2-(piridin-3-ilimino)-1'-amoniospiro[oxazolidin-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (134.3 mg, 0.49 mmoles, 51.3% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.34-8.60 (m, 1 H), 8.16 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H), 7.59-7.96 (m, 1 H), 7.35 (dd, *J*=8.24, 4.88 Hz, 1 H), 3.89 (br. s., 1 H), 3.65 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.16-3.23 (m, 1 H), 3.04-3.16 (m, 1 H), 2.85-3.04 (m, 2 H), 2.23 (br. s., 1 H), 1.74-1.97 (m, 4 H), 1.36-1.70 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.65; $[M+H-BH_3]^+$ = 259.21.

Etapa C: (E)-N-(1'-Azaspiro[oxazolidin-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-iliden)piridin-3-amina

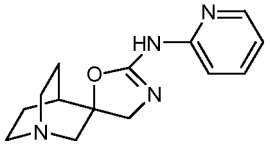


A una suspensión de (E)-(2-(piridin-3-ilimino)-1'-amoniospiro[oazolidin-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (127 mg, 0.47 mmoles) en acetona (5 mL) se le añadió ácido clorhídrico 3M (2 mL, 6.00 mmoles) y la mezcla se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió ésta a un embudo de separación que contenía agua y cloroformo. Las capas se separaron, después la capa acuosa se hizo básica con solución de carbonato de sodio y la mezcla se volvió a extraer con cloroformo. Finalmente, la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. Los

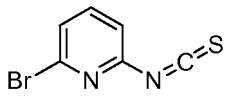
materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (1% de hidróxido de amonio/9% de metanol/90% de diclorometano) para dar (E)-N-(1'-azaspiro[oxazolidin-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-iliden)piridin-3-amina racémica (19 mg, 0.074 mmoles, 15.8% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.39 (br. s., 1 H), 8.14 (d, *J*=4.27 Hz, 1 H), 7.72 (br. s., 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.24, 4.88 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.14-3.27 (m, 1 H), 3.00-3.13 (m, 1 H), 2.70-3.00 (m, 4 H), 1.97-2.22 (m, 2 H), 1.54-1.84 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.26; $[M+H]^+$ = 259.16.

Ejemplo 19

N-(Piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



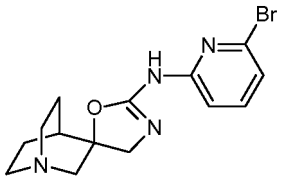
Etapa A: 2-Bromo-6-isotiocianatopiridina



Una mezcla de 6-bromopiridin-2-amina (253 mg, 1.46 mmoles), cloroformo (2 mL), bicarbonato de sodio (850 mg, 10.12 mmoles) y agua (3 mL) se ensambló, y a esto se le añadió una solución de tiofosgeno (190 mg, 1.65 mmoles) en

cloroformo (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó para dar un sólido amarillo. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna (5% de acetato de etilo/hexanos) para dar 2-bromo-6-isotiocianatopiridina (281 mg, 1.31 mmoles, 89% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 7.50-7.62 (m, 1 H), 7.34-7.43 (m, 1 H9, 6.91-7.11 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.92; $[M+H]^+$ = 216.86.

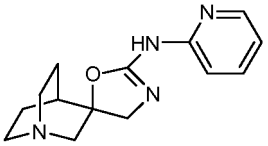
Etapa B: N-(6-Bromopiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A una solución de 2-bromo-6-isotiocianatopiridina (281 mg, 1.31 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 mL) y base de Hunig (0.6 mL, 3.44 mmoles) se le añadió diclorhidrato de (+/-)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (300 mg, 1.31 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a 75°C durante 2.5 horas. MS (LC/MS) R.T. = 1.04; $[M+H]^+$ = 373.01. A esta mezcla de reacción se le añadió di-isopropil-carbodiimida (523 mg, 4.14 mmoles) y continuó el calentamiento a 75°C durante 2.25

horas. La mezcla se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El material se purificó mediante cromatografía en columna y después HPLC preparativa para dar N-(6-bromopiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (291.5 mg, 0.86 mmoles, 66.2 5 de rendimiento) como un sólido amarillo (que contenía 2-amino-6-bromopiridina como impureza). MS (LC/MS) R.T. = 0.65; $[M+H]^+$ = 337.0.

Etapa C: N-(Piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

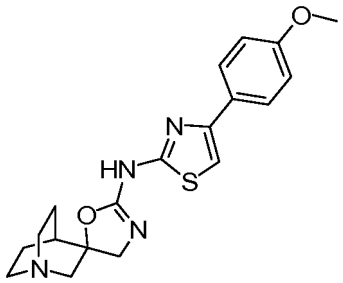


A N-(6-bromopiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (291 mg, 0.86 mmoles) en metanol (20 mL) se hidrogenó sobre 10% de paladio en carbón (23 mg) en el aparato Parr durante 2 horas. El catalizador se retiró por filtración y el concentrado se filtró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía encolumna (0.7% de hidróxido de amonio/6.3% de metanol/93% de cloroformo) para dar N-(piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina racémica (41.3 mg, 0.16 mmoles, 18.6 5 de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.13-8.33 (m, 1 H), 7.57-7.72 (m, 1 H), 6.83-7.04 (m, 2 H), 3.97 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.18-3.27

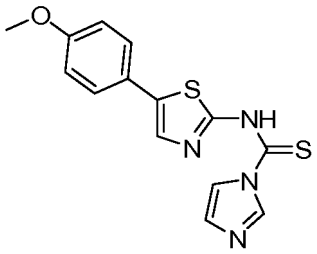
(m, 1 H), 3.03-3.14 (m, 1 H), 2.94 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.70-2.90 (m, 2 H), 2.06-2.24 (m, 2 H), 1.57-1.87 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.76; $[M+H]^+$ = 259.25.

Ejemplo 20

N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan-2-amina



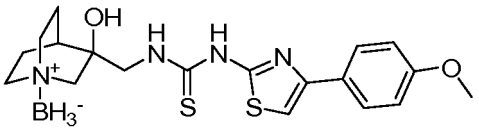
Etapa A: N-(5-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



A 5-(4-metoxifenil)tiazol-2-amina (1.07 g, 5.19 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (1.20 g, 6.74 mmoles). La reacción se agitó a 60°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró. El polvo se lavó con acetonitrilo frío (2 x 15 mL) y se secó para dar N-(5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (0.59 g, 1.86 mmoles, 35.9% de

rendimiento) como un polvo anaranjado-café. El producto se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna caracterización adicional.

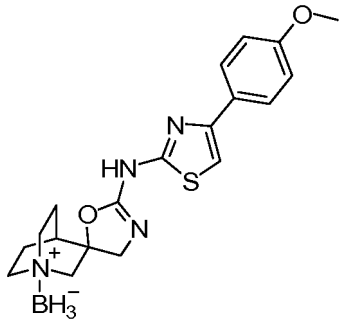
Etapa B: (3-Hidroxi-3-((3-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato



A N-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (0.57 g, 1.82 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.31 g, 1.82 mmoles). La reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se concentró para dar un producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (60-100% de acetato de etilo-hexano) dando el primer punto/fracciones (TLC) como el producto. Las fracciones se combinaron y concentraron al vacío para dar (3-hidroxi-3-((3-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.6 g, 1.43 mmoles, 79% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.74 (s, 1 H), 7.91 (d, J=8.55 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H9, 6.97 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 5.50 (s, 1 H), 3.62-3.98 (m,5 H), 2.70-3.10 (m, 6 H), 2.13 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.66-1.91 (m, 2 H), 1.11-1.62 (m, 4 H). MS (LC/MS)

R.T. = 3.54; $[M+H]^+$ = 417.1.

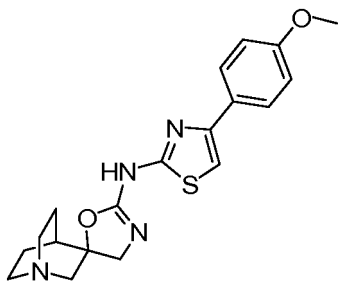
Etapa C: (2-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato



A (3-hidroxi-3-((3-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)tioureido)metil)-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (0.59 g, 1.41 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.66 mL, 4.23 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 24 horas. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (50-100% de acetato de etilo-hexanos), recogiendo el primer componente como el producto, para dar (2-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.45 g, 1.17 mmoles, 83% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.65 (s, 1 H), 7.89 (d, J=7.32 Hz, 2 H), 7.15-7.43 (m, 1 H), 6.95 (d, J=8.85 Hz, 2 H), 3.64-3.93 (m, 5 H), 3.23-3.21 (m, 1 H), 2.99-3.09 (m, 1 H), 2.79-2.97 (m, 3 H), 2.25 (s, 1 H), 1.96-

2.16 (m, 1 H), 1.68-1.91 (m, 3 H), 1.45 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.80; $[M+H-BH_3]^+$ = 371.1.

Etapa D: N-(4-(4-Metoxifenil)tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



A (2-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-ilamino)-4H-1'-amoniospiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-1'-il)trihidroborato (0.41 g, 1.07 mmoles) en acetona (9 mL) se le añadió HCl 3M (0.36 mL, 1.07 mmoles). La reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se completó mediante TLC (punto inferior). Se añadió acetato de etilo y la capa acuosa se separó después. La capa acuosa se neutralizó con hidróxido de sodio 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Los materiales orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar N-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina racémica (0.3 g, 0.77 mmoles, 72.1% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 7.77-8.00 (m, J=8.55 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 6.80-7.08 (m, 2 H), 3.87 (d, J=9.77 Hz, 1 H),

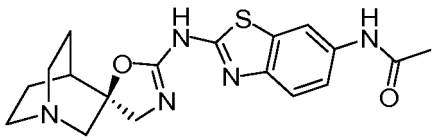
3.79 (s, 3 H), 3.61 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.60-2.92 (m, 4 H), 2.06 (s, 2 H), 1.82-2.00 (m, 1 H), 1.39-1.70 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.95; $[M+H]^+$ = 371.2.

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5µm) con una fase móvil que consistió en 30% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2. La longitud de onda se estableció a 220 nM. Los picos separados se concentraron al vacío para dar polvos blancos. El primer pico fuera de la columna fue (S)-N-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.035 g, 0.09 mmoles, 22.87% de rendimiento): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (1 H, br. s.), 7.86 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.25 (1 H, s), 6.93-6.96 (2 H, m), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.60 (1 H, d, *J*=9.46 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.72-2.84 (2 H, m), 2.62-2.71 (2 H, m),2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.55-1.64 (2 H, m), 1.44-1.52 (1 H, m). MS (LC/MS) R.T. =2.03; $[M+H]^+$ = 371.3. El segundo pico fue (R)-N-(4-(4-metoxifenil)tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.055 g, 0.15 mmoles, 35.9% de rendimiento). (21b, isómero R): ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.58 (1 H, br. s.), 7.87 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.26 (1 H, s), 6.92-6.97 (2 H, m), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.78 (3 H, s), 3.60 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.01 (2 H, s), 2.73-2.85 (2 H, m), 2.63-2.71 (2 H, m), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.54-1.64 (2 H, m), 1.43-1.53 (1 H, m). MS

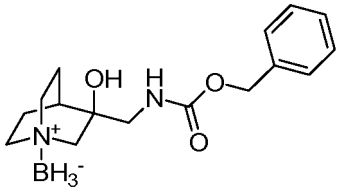
(LC/MS) R.T. = 2.03; $[M+H]^+$ = 371.3.

Ejemplo 21

(R)-N-(2-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetamida



Etapa A: (3-((Benciloxicarbonilamino)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato

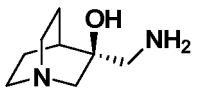


A (3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]-octan-1-il)trihidroborato (10 g, 47.0 mmoles) en diclorometano (150 mL) se le añadió carbonato de sodio (200 mL, 200 mmoles) y cloroformiato de bencilo (9.5 mL, 66.5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se añadieron diclorometano y agua y la capa acuosa se separó después y se extrajo nuevamente con diclorometano (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía por vaporización (12-100% de acetato de etilo-hexanos). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron para producir (3-((benciloxicarbonilamino)metil)-3-hidroxi-1-

amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato racémico (3 g, 9.86 mmoles, 20.96% de rendimiento) como un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.30-7.43 (5 H, m), 5.27 (1 H, br. s.), 5.12 (2 H, s), 3.36 (2 H, d, *J*=6.04 Hz), 2.76-3.21 (6 H, m), 2.21 (1 H, br. s.), 1.97 (1 H, br. s.), 1.71-1.86 (2 H, m).

Los enantiómeros se separaron usando una columna Chiralpak OJ-H (5 x 25) con una fase móvil que consistía en 20% de acetonitrilo/metanol (1:1) en CO_2. La longitud de onda se fijó a 210 nM. El primer pico de la columna fue (R)-(3-(aminometil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (37.67 g, 1.23 mmoles) como un aceite incoloro. Rotación óptica: +28.2, c=2.9 en cloroformo. El segundo pico de la columna fue (S)-(3-((benciloxicarbonilamino)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (46.82 g, 153 mmoles) como un aceite ámbar claro. Rotación óptica: -27.4, c=2.5 en cloroformo.

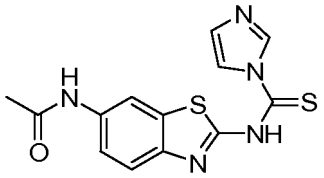
Etapa B: (S)-3-(Aminometil)quinuclidin-3-ol, 2 HCl



Una solución de (S)-(3-((benciloxicarbonilamino)metil)-3-hidroxi-1-amoniobiciclo[2.2.2]octan-1-il)trihidroborato (20.5 g, 67 mmoles) en acetona (120 mL) se enfrió en un baño de hielo.

Se añadió HCl acuoso 3M (120 mL, 360 mmoles) durante 2 minutos. Se observó un burbujeo vigoroso. Después de 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente. Después de 20 minutos se diluyó con metanol (800 mL) y se enjuagó con nitrógeno. Se añadió paladio en carbón (2 g, 1.88 mmoles) y la reacción se enjuagó con nitrógeno y se equipó con un balón de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después se enjuagó con nitrógeno y se filtró a través de una almohadilla de celite usando metanol. El solvente se evaporó para producir un sólido amarillo crudo. Los sólidos se disolvieron en agua (25 mL), después se añadió etanol (400 mL). Se formaron cristales blancos inmediatamente. Se recogieron por filtración y se lavaron con etanol, seguidos por éter. Se obtuvo un sólido cristalino blanco, (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, HCl 2 (10.7 g, 46.7 mmoles, 69.3% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.93 (1 H, br. s.), 8.24 (3 H, br. s.), 6.02 (1 H, s), 3.26 (1 H, d, J=13.43 Hz), 2.99-3.22 (5 H, m), 2.10-2.19 (2 H, m), 1.81-1.90 (1 H, m), 1.72-1.81 (1 H, m), 1.60-1.72 (1 H, m). Rotación óptica: $[\alpha]^{20}_D$=-50.9° (c=6.4, agua).

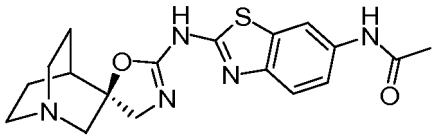
Etapa C: N-(2-(1H-Imidazol-1-carbotioamido)benzo[d]tiazol-6-il)acetamida



A N-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)acetamida (4 g,

19.3 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se le añadió di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (3.44 g, 19.30 mmoles). La reacción se dejó agitar a 80°C durante la noche. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró. El producto, N-(2-(1H-imidazol-1-carbotioamido)benzo[d]tiazol-6-il)acetamida (3.6 g, 11.34 mmoles, 58.8 5 rendimiento), se llevó directamente a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa D: (R)-N-(2-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetamida

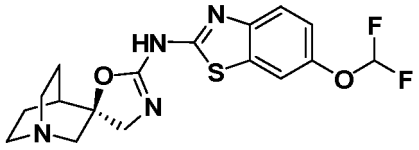


A N-(2-(1H-imidazol-1-carbotioamido)benzo[d]tiazol-6-il)acetamida (300 mg, 0.95 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadieron (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, HCl 2 (238 mg, 1 mmoles) y trietilamina (0.39 mL, 2.84 mmoles). La reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. Se añadió después N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.59 mL, 3.78 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 80°C durante otras 2 horas. La reacción se enfrió, luego se añadieron cloroformo y agua a la mezcla. La capa orgánica se concentró al vacío para dar un producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (2-20% [10% de hidróxido de amonio/metanol-cloroformo). Las fracciones de producto se trituraron después con éter para

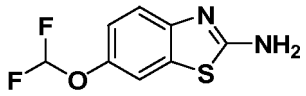
producir (R)-N-(2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octano]-2-ilamino)benzo[d]tiazol-6-il)acetamida (144.5 mg, 0.39 mmoles, 41.2% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1 H, s), 8.93 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 7.52 (1 H, d, *J*=8.42 Hz), 7.38 (1 H, dd, *J*=8.60, 2.01 Hz), 3.88 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 3.62 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74-2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.05 (4 H, s), 1.91 (1 H, br. s.), 1.41-1.64 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.55; $[M+H]^+$ = 372.2.

Ejemplo 22

(R)-N-(6-(Difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



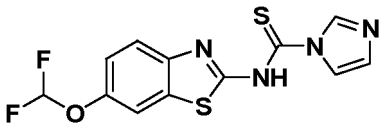
Etapa A: 6-(Difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina



A 4-(difluorometoxi)anilina (9.55 g, 60 mmoles) en ácido acético (90 mL) se le añadió tiocianato de potasio (KSCN) (12.41 mL, 240 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 minutos (KSCN disuelto en solución). A esta mezcla se le añadió por goteo durante 20 minutos bromo (3.08 mL, 60.0 mmoles) en ácido acético (40 mL). La reacción se agitó a

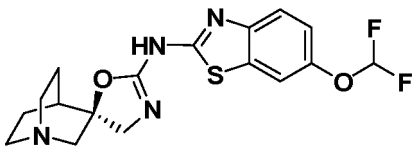
temperatura ambiente durante la noche. Se vertió en una mezcla de 800 ml de agua helada y 200 ml de hidróxido de amonio saturado. El producto se extrajo con acetato de etilo (5x). Los materiales orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar 6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina (12.6 g, 52.4 mmoles, 87% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa B: N-(6-(Difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



A 6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina (0.5 g, 2.3 mmoles) en acetonitrilo (15 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.49 g, 2.8 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante la noche. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el precipitado se filtró para dar N-(6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (500 mg, 1.53 mmoles, 66.3% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa C: (R)-N-(6-(Difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

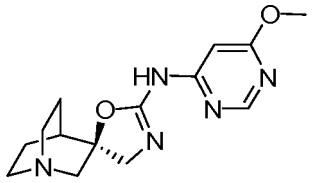


A una solución de N-(6-

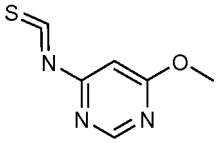
(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (285 mg, 0.87 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se le añadió (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, HCl 2 (200 mg, 0.87 mmoles) y trietilamina (0.4 mL, 2.87 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. Después se añadió a la mezcla de reacción N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.4 mL, 2.57 mmoles). La mezcla se calentó a 70°C durante otras 3 horas. Se enfrió y luego se vertió en tolueno/hidróxido de sodio 0.3M. El producto se extrajo con tolueno (4x) y cloroformo (3x). Los materiales orgánicos se combinaron, se lavaron con agua (3x), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar producto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización (2-20% [10% de hidróxido de amonio/metanol]-cloroformo) para dar (R)-N-(6-(difluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (186.2 mg, 0.49 mmoles, 55.5% de rendimiento) como un polvo blanco. P.F. 23-5°C. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (1 H, br. s.), 7.69 (1 H, d, J=2.75 Hz), 7.61 (1 H, d, J=8.55 Hz), 7.02-7.34 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, J=9.77 Hz), 3.03 (2 H, d, J=2.44 Hz), 2.73-2.86 (2 H, m), 2.62-2.70 (2 H, m), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.54-1.65 (2 H, m), 1.44-1.53 (1 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.43; $[M+H]^+$ = 381.1.

Ejemplo 23

(R)-N-(6-Metoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

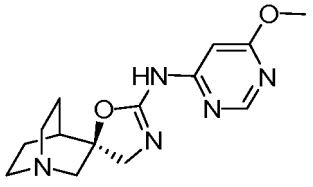


Etapa A: 4-Isotiocianato-6-metoxipirimidina



A una solución anaranjada brillante de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1.86 g, 7.99 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió 6-metoxipirimidin-4-amina (1 g, 8 mmoles). La solución anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC/MS mostró el producto deseado como uno de los picos principales. La solución anaranjada oscuro se concentró y el residuo restante se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-50% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4-isotiocianato-6-metoxiprimidina (0.72 g, 4.3 mmoles, 54% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.49 (1 H, d, J=5.79 Hz), 6.95 (1 H, d, J=5.79 Hz), 3.92 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. =3.15; $[M+H]^+$ = 168.1.

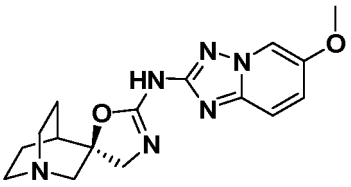
Etapa B: (R)-N-(6-Metoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[xazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



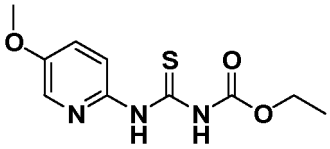
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (de la etapa B del ejemplo 21) (0.34 g, 1.49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1.22 g, 3.74 mmoles) y 4-isotiocianato-6-metoxipirimidina (0.25 g, 1.5 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.7 mL, 4.5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-15% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]/cloroformo) para dar (R)-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.21 g, 0.72 mmoles, 48.2% de rendimiento) como un sólido blanco. P.F. 186-8°C. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.40 (1 H, s), 6.17 (1 H, br. s.), 3.92-4.04 (1 H, m), 3.89 (3 H, s), 3.68 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.12-3.23 (1 H, m), 2.98-3.12 (1 H, m), 2.67-2.97 (4 H, m), 2.11 (2 H, br. s.), 1.48-1.82 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.82; $[M+H]^+$ = 290.3.

Ejemplo 24

(R)-N-(6-Metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

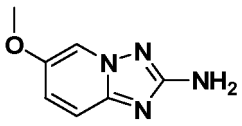


Etapa A: Etoxicarbonil tiourea de 5-Metoxipiridin-2-amina



A 5-metoxipiridin-2-amina (5g, 40 mmoles) en dioxano (40 mL) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (5.23 mL, 44.3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar etoxicarbonil tiourea de 5-metoxipiridin-2-amina (10.28 g, 40.3 mmoles, 100% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.03 (1 H, br. s.), 11.37 (1 H, br. s.), 8.53 (1 H, br. s.), 8.11 (1 H, d, J=2.93 Hz), 7.50 (1 H, dd, J=8.97, 3.11 Hz), 4.22 (2 H, q, J=7.07 Hz), 3.84 (3 H, s), 1.26 (3 H, t, J=7.14 Hz). MS (LC/MS) R.T. = 2.40; $[M+H]^+$ = 256.1.

Etapa B: 6-Metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-amina

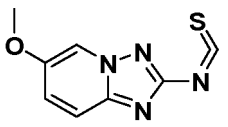


A etoxicarbonil tiourea de 5-metoxipiridin-2-amina (10.21 g, 40 mmoles) en etanol (57 mL) y metanol (57 mL) se

le añadió clorhidrato de hidroxilamina (14 g, 200 mmoles) y base de Hunig (21 mL, 120 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego se calentó a 60°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró para remover sólidos. Se concentró al vacío y luego se suspendió en cloroformo. Los sólidos fueron filtrados para producir (6-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (6.05 g, 33.2 mmoles, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (1 H, d, J=1.83 Hz), 7.24-7.32 (1 H, m), 7.16-7.23 (1 H, m), 5.82 (2 H, br. s.), 3.78 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. = 0.53; $[M+H]^+$ = 165.2.

Dos gramos de 6-metoxi-[1,2,4]triazolo[1;5-a]piridin-2-amina se purificaron mediante cromatografía por vaporización (2-20% [10% de hidróxido de amonio/metanol]/cloroformo) para dar 6-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (1.35 g, 8.22 mmoles, 67.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (1 H, d, J=2.20 Hz), 7.24-7.30 (1 H, m), 7.15-7.22 (1 H, m), 5.79 (2 H, s), 3.78 (3 H, s).

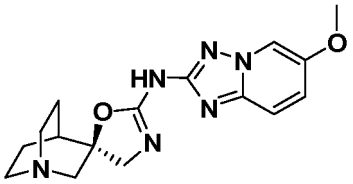
Etapa C: 2-Isotiocianato-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[,1,5-α]piridina



A 6-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0.3 g, 1.8 mmoles) en diclorometano (15 mL) se le añadió

1,1'-tiocarbonildi-2(1H)-piridona (0.51 g, 2.2 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía por vaporización produciendo 2-isotiocianato-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (166 mg, 0.8 mmoles, 44% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.03 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 7.54 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 7.34 (1 H, dd, *J*=9.51, 2.56 Hz), 3.88 (3 H, s).

Etapa D: (R)-N-(6-Metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-α]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

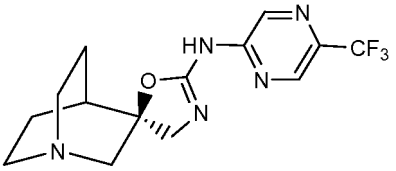


A 2-isotiocianato-6-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (160 mg, 0.78 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5ml) se le añadió (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, HCl 2 (178 mg, 0.78 mmoles) y trietilamina (0.32 ml, 2.33 mmoles). La reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.36 ml, 2.33 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 70°C durante 4 horas, se enfrió después y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso/cloroformo. El producto se extrajo (3x) con cloroformo. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), se secaron sobre sulfato de sodio, se

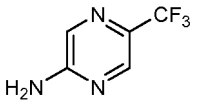
filtraron y se concentraron al vacío, luego se purificaron mediante cromatografía por vaporización (2-20% [10% de hidróxido de amonio:metanol]/cloroformo) para producir (R)-N-(6-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro-[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (114.5 mg, 0.33 mmoles, 42% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.51 (1 H, br. s.), 8.08 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 7.35 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 7.18 (1 H, dd, *J*=9.46, 2.44 Hz), 3.92 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.58 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 3.36-3.41 (1 H, m), 2.72-3.05 (4 H, m), 2.18-2.26 (1 H, m, *J*=13.26, 9.98, 3.66, 3.49, 3.49 Hz), 2.13 (1 H, br. s.), 1.79 (1 H, br. s.), 1.67-1.76 (1 H, m, *J*=13.96, 9.84, 4.27, 4.27 Hz), 1.45-1.63 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.86; $[M+H]^+$ = 329.2.

Ejemplo 25

(R)-N-(5-(Trifluorometil)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



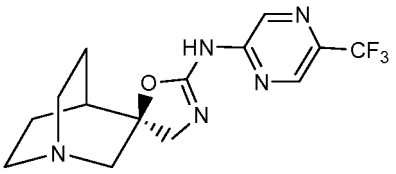
Etapa A: 5-(Trifluorometil)pirazin-2-amina



A una solución enfriada en baño de hielo de 5,6-diaminopirimidin-4-ol (18 g, 143 mmoles) en hidróxido de

sodio 3M (180 mL, 540 mmoles), se le añadió 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (25.2 g, 93 mmoles). La reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron, se disolvieron en ácido sulfúrico al 60% (140 mL), y se agitaron a 135°C durante 8 horas. La reacción se enfrió, se vertió sobre hielo y se dejó reposar durante 16 horas. La solución se neutralizó a pH 8 con hidróxido de amonio concentrado y se extrajo con acetato de etilo (5 X 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo sólido se recristalizó a partir de benceno/hexano para dar 5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (2.28 g, 14 mmoles, 15% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.32 (1 H, s), 7.99 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 5.02 (2 H, br. s.). MS (LC/MS) R.T. = 1.56; $[M+H]^+$ = 164.03.

Etapa B: (R)-N-(5-(Trifluorometil)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

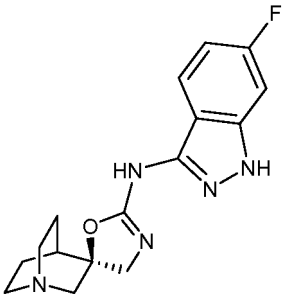


(R)-N-(5-(Trifluorometil)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B** y usando 5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (de la etapa A arriba) como el material de partida. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.08 (1 H, br. s.), 8.35 (1 H, s), 8.32 (1 H, s), 3.95

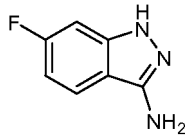
(1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.30 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.76 Hz), 2.65-2.99 (5 H, m), 2.05-2.16 (2 H, m), 1.64-1.74 (1 H, m), 1.42-1.57 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.06; $[M+H]^+$ = 328.30.

Ejemplo 26

(R)-N-(6-Fluoro-1H-indazol-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



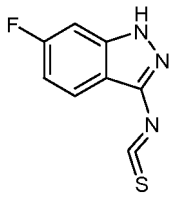
Etapa A: 6-Fluoro-1H-indazol-3-amina



A 2,4-difluorobenzonitrilo (1.21 g, 8.70 mmoles) se le añadió hidracina monohidratada (8.46 mL, 174 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas y luego se vertió sobre hielo. La solución se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25-100% de acetato de etilo/hexano) para dar 6-fluoro-1H-indazol-3-amina (0.5 g, 3.3 mmoles, 38% de rendimiento) como un polvo amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D$_6$*) δ ppm 11.42 (s, 1 H), 7.70 (dd, *J*=8.55, 5.49 Hz, 1 H), 6.97 (dd, *J*=10.07, 1.83 Hz, 1 H), 6.72-6.79 (m, 1 H), 5.40

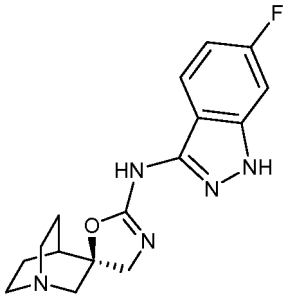
(s, 2 H). MS (LC/MS) R.T. =0.61; $[M+H]^+$ = 152.11.

Etapa B: 6-Fluoro-3-isotiocianato-1H-indazol



A 6-fluoro-1H-indazol-3-amina (0.32 g, 2.1 mmoles) en diclorometano (15 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.53 g, 2.30 mmoles). La reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6-fluoro-3-isotiocianato-1H-indazol (0.30 g, 1.53 mmoles, 73.0% de rendimiento) como un polvo amarillo claro. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D$_6$*) δ ppm 13.39 (s, 1 H), 7.78 (dd, *J*=8.85, 4.88 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J*=9.31, 1.68 Hz, 1 H), 7.14 (td, *J*=9.16, 1.83 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 3.69; $[M+H]^+$ = 194.07.

Etapa C: (R)-N-(6-Fluoro-1H-indazol-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

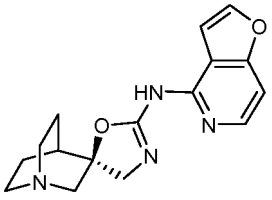


A 6-fluoro-3-isotiocianato-1H-indazol (0.20 g, 1.04 mmoles) en DMF (15 mL) se le añadió trietilamina (0.43 mL, 3.11 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-il (0.26 g, 1.14

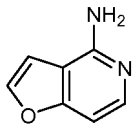
mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se trató con N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.48 mL, 3.11 mmoles). La reacción se calentó después a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (85% de cloroformo, 14% de metanol, 1% de hidróxido de amonio) para dar (R)-N-(6-fluoro-1H-indazol-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.22 g, 0.66 mmoles, 64% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D$_6$*) δ ppm 12.16 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.59-7.67 (m, 1 H), 7.09 (dd, *J*=9.77, 2.14 Hz, 1 H), 6.81-6.88 (m, 1 H), 3.81 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 2.01 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 1.46 (s, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.44; $[M+H]^+$ = 316.16.

Ejemplo 27

(R)-N-(Furo[3.2.c]piridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



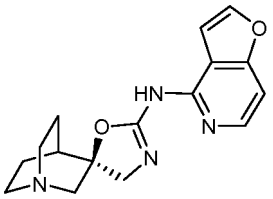
Etapa A: Furo[3,2-c]piridin-4-amina



A 4-clorofuro[3,2-c]piridina (1 g, 6.5 mmoles) en

tolueno bajo nitrógeno se le añadió BINAP racémico (0.243 g, 0.4 mmoles), $Pd_2(dba)_3$ (0.12 g, 0.13 mmoles) y *ter*-butóxido de sodio (0.88 g, 9.1 mmoles). Se añadió benzofenonaimina (1.3 mL, 7.81 mmoles) y la mezcla se calentó a 80°C durante 3 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter, se filtró a través de celite y se lavó con éter. El filtrado se concentró y el residuo anaranjado oscuro se recogió en metanol (90 ml) y se trató con hidroxilamina (1.2 mL, 19.5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (95-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar furo[3,2-c]piridin-4-amina (776 mg, 5.79 mmoles, 89% de rendimiento) como un sólido anaranjado oscuro. MS (LC/MS) R.T. =0.51; $[M+H]^+$ = 135.02.

Etapa B: (R)-N-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

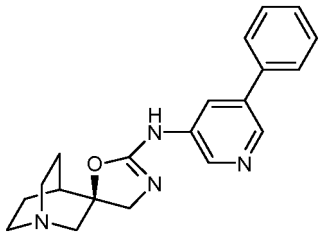


(R)-N-(Furo[3,2-c]piridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B** usando furo[3,2-c]piridin-4-amina (etapa A arriba) como el material de partida. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.08 (1

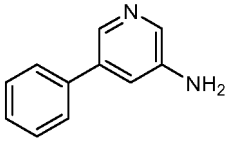
H, d, *J*=5.79 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=2.01 Hz), 6.99-7.13 (2 H, m), 4.00 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.19-3.26 (1 H, m), 3.05-3.13 (1 H, m), 2.93 (2 H, t, *J*=7.43 Hz), 2.73-2.87 (2 H, m), 2.08-2.24 (2 H, m), 1.52-1.82 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.68; $[M+H]^+$ = 299.19.

Ejemplo 28

(R)-N-(5-Fenilpiridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



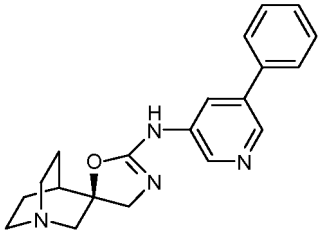
Etapa A: 5-Fenilpiridin-3-amina



Una mezcla de 5-bromopiridin-3-amina (248 mg, 1.43 mmoles), $Pd(PPh_3)_4$ (50.4 mg, 0.04 mmoles), tolueno (3 mL), carbonato de sodio (2 M, 3 mL, 6 mmoles), y ácido fenilborónico (195 mg, 1.60 mmoles) disuelta en etanol (3 mL) se calentó durante 4 horas en un baño de aceite a 90°C y se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se dividió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se lavó una vez más con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato

de magnesio, se filtraron y concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (80% de acetato de etilo/hexanos) para dar 5-fenilpiridin-3-amina (31.9 mg, 0.19 mmoles, 13% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.17-8.42 (m, 1 H), 8.02-8.20 (m, 1 H), 7.32-7.62 (m, 4 H), 7.25 (s, 1 H), 7.06-7.20 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. =0.91; $[M+H]^+$ = 171.09.

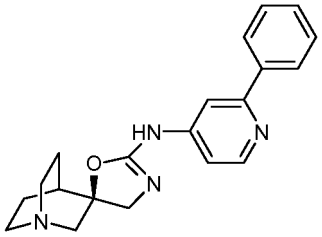
Etapa B: (R)-N-(5-Fenilpiridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(5-Fenilpiridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos del **Ejemplo 23, etapas A-B** usando 5-fenilpiridin-3-amina (de la etapa A arriba) como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.40 (br. s., 2 H), 7.66 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.46-7.56 (m, 3 H), 7.43 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 3.79-4.02 (m, 1 H), 3.51-3.68 (m, 1 H), 3.22 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H), 3.02-3.15 (m, 1 H), 2.72-2.99 (m, 3 H), 2.14 (br. s., 2 H), 1.76 (dd, *J*=9.31, 4.12 Hz, 3 H), 1.12-1.35 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. =0.90; $[M+H]^+$ = 335.17.

Ejemplo 29

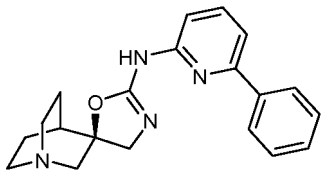
(R)-N-(2-Fenilpiridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(2-Fenilpiridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 2-bromopiridin-4-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, etapas A-B**. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.38 (d, *J*=5.49 Hz, 1 H), 7.88 (d, *J*=7.93 Hz, 2 H), 7.71-7.84 (m, 1 H), 7.48 (d, *J*=7.63 Hz, 3 H), 7.19-7.36 (m, 1 H), 3.94-4.09 (m, 1 H), 3.61-3.79 (m, 1 H), 3.17-3.27 (m, 1 H), 3.00-3.14 (m, 1 H), 2.74-3.00 (m, 4 H), 2.05-2.23 (m, 2 H), 1.55-1.86 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. =0.86; $[M+H]^+$ = 335.23.

Ejemplo 30

(R)-N-(6-Fenilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

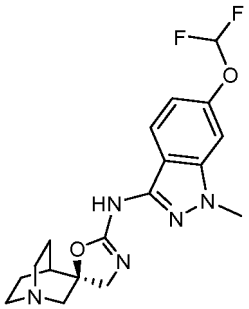


(R)-N-(6-Fenilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 6-bromopiridin-2-amina siguiendo los procedimientos generales

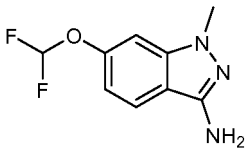
del **Ejemplo 28, etapas A-B**. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 7.91 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H), 7.71 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H), 7.32-7.55 (m, 5 H), 4.04 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.23 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H), 3.12 (s, 1 H), 2.95 (s, H), 2.84 (s, 2 H), 2.16 (br. s., 2 H), 1.58-1.85 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.75; $[M+H]^+$ = 335.23.

Ejemplo 31

(R)-N-(6-(Difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



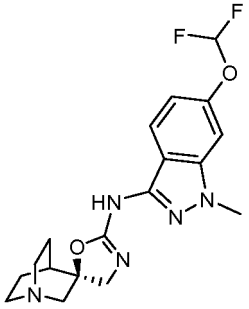
Etapa A: 6-(Difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-3-amina



A 4-(difluorometoxi)-2-fluorobenzonitrilo (1 g, 5.3 mmoles) se le añadió metilhidrazina (4.92 g, 107 mmoles). La mezcla se calentó a 50°C durante 5 horas y luego se enfrió a la temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (40-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-3-amina (0.5 g, 2.35 mmoles, 44% de rendimiento) como

un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.70 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.73 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 3.70 (s, 3 H).

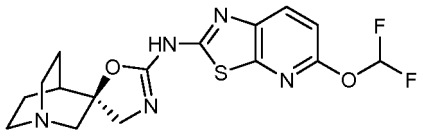
Etapa B: (R)-N-(6-(Difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



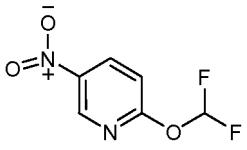
(R)-N-(6-(Difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B** usando 6-(difluorometoxi)-1-metil-1H-indazol-3-amina (etapa A) como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.64 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=5.19 Hz, 1 H), 6.83 (dd, *J*=8.55, 1.83 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.77-3.84 (m, 1 H), 3.51-3.64 (m, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.72-2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.02 (br. s., 1 H), 1.85-1.98 (m, 1 H), 1.59 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 1.36-1.53 (m, 1 H), 1.09 (d, *J*=6.41 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.04; $[M+H]^+$ = 378.19.

Ejemplo 32

(R)-N-(5-(Difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

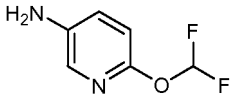


Etapa A: 2-(Difluorometoxi)-5-nitropiridina



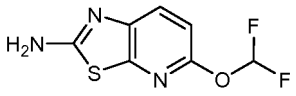
A 2-hidroxi-5-nitropiridina (7 g, 50 mmoles) en acetonitrilo (500 mL) se le añadió sulfato de sodio (1.5 g, 10.6 mmoles), y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (6.2 mL, 60 mmoles) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió rápidamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y el acetonitrilo se removió al vacío. El componente acuoso restante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El sólido aceitoso café claro se trituró con éter/hexanos, se filtró y el filtrado se concentró para dar 2-(difluorometoxi)-5-nitropiridina (4.7 g, 24.7 mmoles, 49% de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.14 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H), 8.68 (dd, *J*=9.03, 2.76 Hz, 1 H), 7.98 (s, 0.5 H), 7.62 (s, 0.5 H), 7.34 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H).

Etapa B: 6-(Difluorometoxi)piridin-3-amina



A 2-(difluorometoxi)-5-nitropiridina (4.7 g, 24.7 mmoles) en metanol desgasificado (100 mL) se le añadió 10% de paladio en carbón (500 mg, 0.47 mmoles) y la reacción se hidrogenó a presión atmosférica durante 1 hora. A esto se le añadió ácido acético (2.83 mL, 49.4 mmoles) y la reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina (6.33 g, 25.9 mmoles, 10% de rendimiento) como un líquido verde olivo. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 7.60 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H), 7.37 (s, 0.5 H), 7.15 (dd, *J*=8.66, 2.89 Hz, 1 H), 7.00 (s, 0.5 H), 6.71 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H).

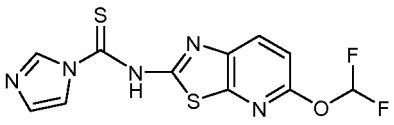
Etapa C: 5-(Difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



A ácido acético (10 mL) enfriado en un baño de hielo se le añadió tiocianato de potasio (3.18 g, 32.8 mmoles) y 6-(difluorometoxi)piridin-3-amina (1 g, 4.1 mmoles). La reacción se enfrió en un baño de hielo-sal hasta que la temperatura de la reacción alcanzara <0°C. Se añadió por goteo durante 2 horas una solución de bromo (0.65 mL, 12.7 mmoles) en ácido acético (3 mL) a una velocidad que

mantuvo la temperatura de reacción <0°C. Esto dio una mezcla muy espesa. Una vez que se completó la adición, la mezcla se dejó agitar y se dejó calentar lentamente a la temperatura ambiente durante la noche. Después de agitar durante la noche, se añadió agua (5 mL) y la mezcla se calentó a 85°C en un baño de hielo. Esta mezcla se filtró después mientras estaba aún caliente. La torta de filtro amarilla se regresó al matraz de reacción, y se añadieron 5 mL adicionales de ácido acético. La mezcla se calentó de nuevo a 85°C, y después se filtró mientras aún estaba caliente. Los filtrados combinados se enfriaron en un baño de hielo y se neutralizaron a pH 8 con hidróxido de amonio concentrado. Se formó un precipitado amarillo que después se recogió por filtración. Este material crudo se purificó mediante cromatografía en columna (12-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar 5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (321 mg, 1.48 mmoles, 36.1% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.64-7.81 (m, 2 H), 6.92 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.66; $[M+H]^+$ = 218.10.

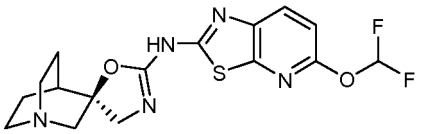
Etapa D: N-(5-(Difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida



5-(Difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

(310 mg, 1.43 mmoles) y di(1H-imidazol-1-il)metanotiona (311 mg, 1.75 mmoles) se disolvieron en acetonitrilo (5 mL) y se calentaron a 70°C en un frasco sellado durante 10 horas. El frasco se almacenó después en el congelador durante 16 horas. Los sólidos fueron recogidos por filtración y lavados con acetonitrilo para dar N-(5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (296 mg, 0.72 mmoles, 51% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.77 (d, *J*=4.77 Hz, 1 H), 8.06 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 6.94-7.13 (m, 1 H).

Etapa E: (R)-N-(5-(Difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



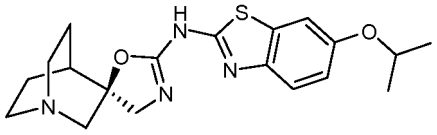
A N-(5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-1H-imidazol-1-carbotioamida (296 mg, 0.72 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) en un frasco sellado se le añadió (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, HCl 2 (175 mg, 0.76 mmoles) y trietilamina (0.3 ml, 2.2 mmoles) y la mezcla se calentó a 70°C durante la noche.

A esto se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (350 µl, 2.25 mmoles) y la reacción se calentó a 70°C durante 6 horas. Se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua/cloroformo, se extrajo con cloroformo adicional y se

concentró al vacío. El residuo se recogió después en tolueno y se lavó con agua para remover la N,N-dimetilformamida residual. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2%-20% (10% de hidróxido de amonio/metanol)/cloroformo) para dar (R)-N-(5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (104 mg, 0.27 mmoles, 37% de rendimiento) como un sólido color crema pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 7.99 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.03 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H9, 3.87 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J*=5.02 Hz, 2 H), 2.80 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), 2.65 (t, *J*=7.65 Hz, 2 H), 2.08 (br. s., 1 H), 1.83-1.99 (m, 1 H), 1.43-1.68 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. =1.73; $[M+H]^+$ = 382.20.

Ejemplo 33

(R)-N-(6-Isopropoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

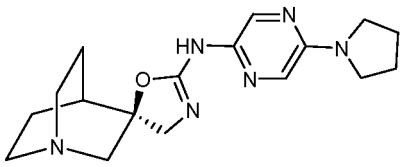


(R)-N-(6-Isopropoxibenzo[d]tiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-isopropoxianilina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 32, etapas C-E.** ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 7.49 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H), 6.90 (dd, *J*=8.78, 2.51 Hz, 1 H), 4.50-4.68 (m, 1 H), 3.87 (d,

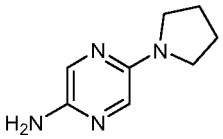
J=10.04 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H), 2.79 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.06 (br. s., 1 H), 1.85-1.96 (m, 1 H), 1.42-1.67 (m, 3 H), 1.17-1.34 (m, 6 H), 0.96-1.19 (m, 2 H).

Ejemplo 34

(R)-N-(5-(Pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

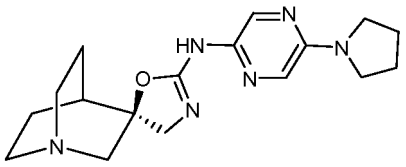


Etapa A: 5-(Pirrolidin-1-il)pirazin-2-amina



Una mezcla de 5-bromopirazin-2-amina (1.2 g, 6.9 mmoles) y pirrolidina (4 mL, 48 mmoles) se sometió a microondas a 180°C, 200 W durante 2 horas. La reacción se diluyó en 125 mL de acetato de etilo y se extrajo con agua (3 x 50 mL) y salmuera (50 mL). Se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 3% de metanol/cloruro de metileno) para dar 5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-amina (495 mg, 3. Mmoles, 43.7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 7.52 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=1.76 Hz), 5.21 (2 H, s), 3.24-3.29 (4 H, m), 1.90 (4 H, ddd, *J*=6.48, 3.53, 3.34 Hz). MS (LC/MS) R.T. = 0.52; $[M+H]^+$ = 165.29.

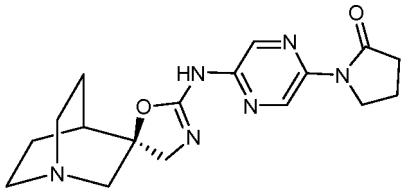
Etapa B: (R)-N-(5-(Pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



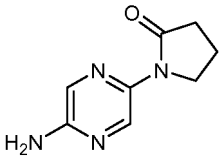
(R)-N-(5-(Pirrolidin-1-il)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 5-(pirrolidin-1-il)pirazin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B**. ^{1}H RMN (500 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.51 (1 H, br. s.), 8.02 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, *J*=0.92 Hz), 3.84 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 3.51 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 3.39-3.45 (4 H, m), 3.31 (1 H, dd, *J*=14.80, 1.07 Hz), 2.69-3.04 (5 H, m), 2.15-2.25 (1 H, m), 2.09 (1 H, br. s.), 1.98-2.02 (4 H + HOD, m), 1.64-1.74 (1 H, m), 1.42-1.61 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.76; $[M+H]^+$ = 329.40.

Ejemplo 35

(R)-1-(5-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona



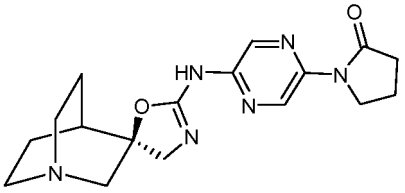
Etapa A: 1-(5-Aminopirazin-2-il)pirrolidin-2-ona



Una mezcla de 5-bromopirazin-2-amina (5 g, 29

mmoles), pirrolidin-2-ona (11 mL, 144 mmoles), yoduro de cobre (I) (1.1 g, 5.75 mmoles), carbonato de potasio (7.94 g, 57.5 mmoles) y (1R,2R)-ciclohexan-1,2-diamina (1.38 mL, 11.49 mmoles) se llevó a reflujo bajo nitrógeno en dioxano (100 mL) durante 18 horas. Después de enfriar, se añadieron 200 mL de acetato de etilo y 20 mL de metanol. Esto se filtró a través de celite, se concentró y se absorbió en sulfato de sodio para purificación mediante cromatografía en columna (0-5% de metanol/cloruro de metileno). El producto purificado se recristalizó a partir de éter/acetato de etilo para dar 1-(5-aminopirazin-2-il)pirrolidin-2-ona (1.57 g, 8.81 mmoles, 30.7% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.74 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.69 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 6.20 (2 H, s), 3.84 (2 H, t, *J*=7.05 Hz), 2.49 (2 H, t, *J*=7.93 Hz), 2.04 (2 H, dq, *J*=7.68, 7.51 Hz). MS (LC/MS) R.T. =0.48; $[M+H]^+$ = 179.27.

Etapa B: (R)-1-(5-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona

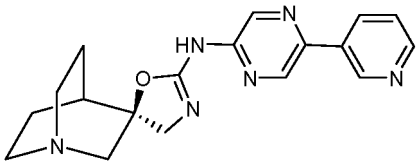


(R)-1-(5-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)pirazin-2-il)pirrolidin-2-ona se preparó a partir de 1-(5-aminopirazin-2-il)pirrolidin-2-ona siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23,**

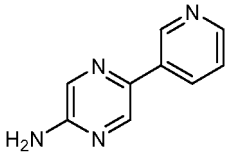
etapas A-B. ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.20 (1 H, d, *J*=1.22 Hz), 8.91 (1 H, br. s.), 8.13 (1 H, s), 4.02 (2 H, t, *J*=7.02 Hz), 3.92 (1 H, d, *J*=9.46 Hz), 3.58 (1 H, d, *J*=9.16 Hz), 3.33 (1 H, dd, *J*=14.95, 1.53 Hz), 2.71-3.01 (5 H, m), 2.63 (2 H, t, *J*=8.09 Hz), 2.08-2.23 (4 H, m), 1.66-1.76 (1 H, m), 1.42-1.61 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. =0.67; $[M+H]^+$ = 343.30.

Ejemplo 36

(R)-N-(5-(Piridin-3-il)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



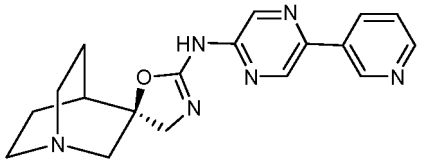
Etapa A: 5-(Piridin-3-il)pirazin-2-amina



Ácido piridin-3-ilborónico (307 mg, 2.50 mmoles), 5-bromopirazin-2-amina (391 mg, 2.25 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (88 mg, 0.13 mmoles) se añadieron a dioxano desgasificado (12 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se añadieron carbonato de sodio (795 mg, 7.50 mmoles) y agua desgasificada (8 mL), y la reacción se calentó en un frasco de reacción cerrado a 100°C durante 8 horas. La reacción se dejó reposar a temperatura

ambiente durante el fin de semana. Se diluyó en acetato de etilo (100 mL) y se extrajo con salmuera (3 x 25 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 5% de metanol/acetato de etilo) para dar 5-(piridin-3-il)pirazin-2-amina (235 mg, 1.37 mmoles, 54.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *Acetona*) δ ppm 9.13 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.54 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.50 (1 H, dd, *J*=4.78, 1.51 Hz), 8.22-8.28 (1 H, m), 8.07 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.39 (1 H, ddd, *J*=7.87, 4.72, 0.76 Hz), 6.05 (2 H, br. s.). MS (LC/MS) R.T. = 0.58; $[M+H]^+$ = 173.20.

Etapa B: (R)-N-(5-(Piridin-3-il)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

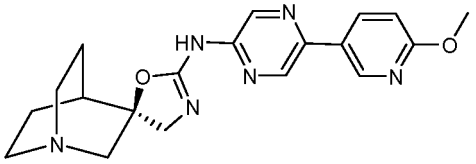


(R)-N-(5-(Piridin-3-il)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 5-(piridin-3-il)pirazin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B**. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.12 (1 H, dd, *J*=2.27, 0.76 Hz), 9.08 (1 H, br. s.), 8.59 (1 H, dd, *J*=4.78, 1.76 Hz), 8.55 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.45 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.25 (1 H, dt, *J*=7.99, 1.92 Hz), 7.38 (1 H, ddd, *J*=8.06, 4.78, 0.76 Hz), 3.97 (1 H,

d, *J*=9.57 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.36 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.76 Hz), 2.69-3.06 (5 H, m), 2.14-2.24 (1 H, m), 2.12 (1 H, br. s.), 1.66-1.77 (1 H, m, *J*=13.94, 9.66, 4.31, 4.31 Hz), 1.44-1.62 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.65; $[M+H]^+$ = 337.30.

Ejemplo 37

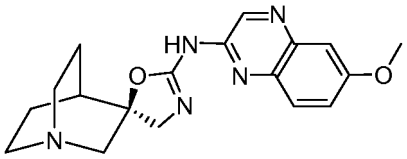
(R)-N-(5-(6-Metoxipiridin-3-il)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



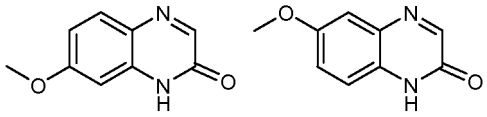
(R)-N-(5-(6-Metoxipiridin-3-il)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 5-bromopirazin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 36, etapas A-B**. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.04 (1 H, br. s.), 8.66 (1 H, d, *J*=2.01 Hz), 8.46 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.41 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 8.15 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.52 Hz), 6.82 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 3.97 (3 H, s), 3.95 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.35 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.51 Hz), 2.68-3.07 (5 H, m), 2.14-2.24 (1 H, m, *J*=13.27, 9.93, 3.53, 3.38, 3.38 Hz), 2.11 (1 H, br. s.), 1.67-1.77 (1 H, m), 1.45-1.61 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.81; $[M+H]^+$ = 376.40.

Ejemplo 38

(R)-N-(6-Metoxiquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

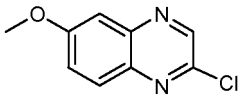


Etapa A: 7-Metoxiquinoxalin-2(1H)-ona y 6-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona



Una solución al 50% de 2-oxoacetato de etilo (18.47 mL, 93 mmoles) en tolueno se añadió a una solución de 4-metoxibencen-1,2-diamina (10.73 g, 78 mmoles) en etanol (100 mL) a temperatura ambiente y la reacción se llevó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se cristalizó a partir de etanol para dar una mezcla de 6-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona y 7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona (5.73 g, 32.50 mmoles, 42% de rendimiento). MS (LC/MS) R.T. = 0.68; $[M+H]^+$ = 177.10.

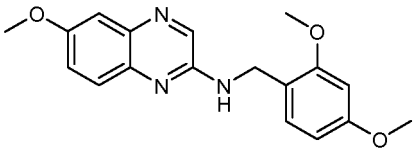
Etapa B: 2-Cloro-6-metoxiquinoxalina



Una mezcla de 6-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona y 7-metoxiquinoxalin-2(1H)-ona (5.67 g, 32.20 mmoles) se llevó a reflujo en oxicloruro de fósforo (120 mL) durante 1 hora. La

reacción se concentró y se enfrió rápidamente mediante la adición de hielo, luego se basificó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío. El producto crudo se absorbió sobre sulfato de sodio y se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 5% de acetato de etilo/hexanos) para dar 2-cloro-6-metoxiquinoxalina (2.21 g, 11.36 mmoles, 35% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.69 (s, 1 H), 7.88 (d, *J*=9.32 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J*=9.32, 2.77 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=2.77 Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H).

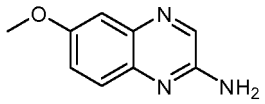
Etapa C: N-(2,4-Dimetoxibencil)-6-metoxiquinoxalin-2-amina



2-Cloro-6-metoxiquinoxalina (0.93 g, 4.77 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (2.2 ml, 14.64 mmoles) se sometieron a microondas en sulfóxido de dimetilo (5 mL) durante 30 minutos a 150°C. La reacción se diluyó en acetato de etilo (250 mL) y se extrajo con salmuera (3 x 100 mL). El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (20 a 80% de acetato de etilo/hexanos) para dar N-(2,4-dimetoxibencil)-6-metoxiquinoxalin-2-amina (1.46 g, 87% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.13 (1 H, s), 7.59-7.63 (1 H, m), 7.30 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.21-7.24 (2 H,

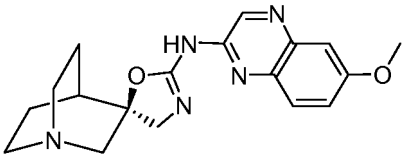
m), 6.47 (1 H, d, *J*=2.27 Hz), 6.42 (1 H, dd, *J*=8.31, 2.27 Hz), 5.10 (1 H, t, *J*=5.92 Hz), 4.61 (2 H, d, *J*=5.79 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.84 (3 H, s), 3.78 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. = 1.95; $[M+H]^+$ = 326.23.

Etapa D: 6-Metoxiquinoxalin-2-amina



N-(2,4-Dimetoxibencil)-6-metoxiquinoxalin-2-amina (2.8 g, 8.61 mmoles) se agitó en TFA (10 mL, 130 mmoles) y diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Los solventes se removieron al vacío. Se añadió al residuo rojo carbonato ácido de sodio acuoso saturado (200 mL), que después precipitó un sólido amarillo. La mezcla se extrajo extensamente con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar 6-metoxiquinoxalin-2-amina (1.50 g, 8.56 mmoles, 99% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.27 (1 H, s), 7.54-7.58 (1 H, m), 7.25-7.29 (2 H, m), 4.71 (2 H, br. s.), 3.90 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. =0.86; $[M+H]^+$ = 176.23.

Etapa E: (R)-N-(6-Metoxiquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

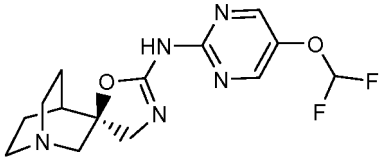


(R)-N-(6-Metoxiquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir

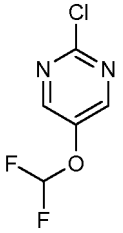
de 6-metoxiquinoxalin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B.** ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ ppm 9.61 (1 H, br. s.), 8.57 (1 H, s), 7.62 (1 H, d, J=9.06 Hz), 7.23-7.32 (2 H, m), 4.01 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.66 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.37 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.68-3.08 (5 H, m), 2.15-2.25 (1 H, m), 2.10-2.14 (1 H, m), 1.67-1.77 (1 H, m), 1.42-1.63 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.81; [M+H]+ = 340.30.

Ejemplo 39

(R)-N-(5-(Difluorometoxi)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



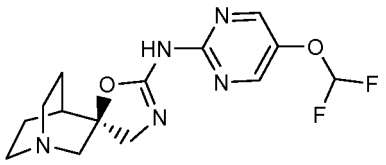
Etapa A: 2-Cloro-5-(Difluorometoxi)pirimidina



2-Cloropirimidin-5-ol (1 g, 7.66 mmoles) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (3.50 g, 22.98 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) y agua (0.2 mL) se calentaron a 90°C durante 24 horas y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (5-30% de acetato de etilo/hexanos) para dar 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina (549 mg,3.04 mmoles, 39.7% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (LC/MS) R.T. = 1.32; $[M+H]^+$ =

181.14.

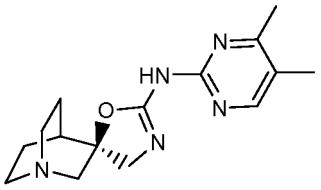
Etapa B: (R)-N-(5-(Difluorometoxi)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



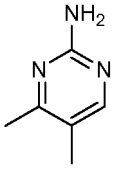
(R)-N-(5-(Difluorometoxi)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 23, etapas A-B. ^{1}H RMN (400 MHz, MeO-d_4) δ ppm 8.46 (2 H, s), 6.85 (1 H, t), 4.02 (1 H, d, J=10.07 Hz), 3.73 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.28 (1 H, d, J=1.01 Hz), 3.16 (1 H, d), 2.81-3.05 (4 H, m), 2.08-2.25 (2 H, m), 1.46-1.89 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.53; $[M+H]^+$ = 326.30.

Ejemplo 40

(R)-N-(4,5-Dimetilpirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



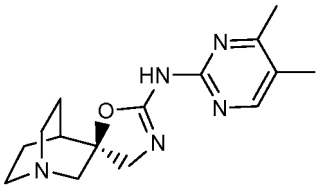
Etapa A: 4,5-Dimetilpirimidin-2-amina



Una solución de 4-cloro-5,6-dimetilpirimidin-2-

amina (0.35 g, 2.22 mmoles) en amoniaco 2M en metanol (100 ml) se burbujeó con nitrógeno y se añadió paladio en carbón (0.035 g, 0.33 mmoles), se burbujeó con nitrógeno y la reacción se hidrogenó a una atmósfera, temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enjuagó con nitrógeno y se filtró a través de celite y la almohadilla de celite se lavó con metanol. El filtrado se evaporó hasta la sequedad al vacío para dar 4,5-dimetilpirimidin-2-amina (0.35 g, 2.56 mmoles, 90% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.89 (1 H, s), 6.19 (2 H, s), 2.18 (3 H, s), 1.99 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. = 0.56; $[M+H]^+$ = 124.20.

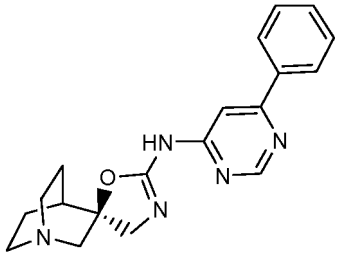
Etapa B: (R)-N-(4,5-Dimetilpirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



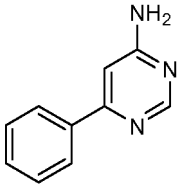
(R)-N-(4,5-Dimetilpirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4,5-dimetilpirimidin-2-amina siguiendo los procedimientos generales el **Ejemplo 23, etapas A-B**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.22 (1 H, s), 4.01 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.73 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.40 (1 H, d), 3.25 (1 H, d), 2.91-3.12 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 2.09-2.28 (5 H, m), 1.62-1.97 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.47; $[M+H]^+$ = 288.31.

Ejemplo 41

(R)-N-(6-Fenilpirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

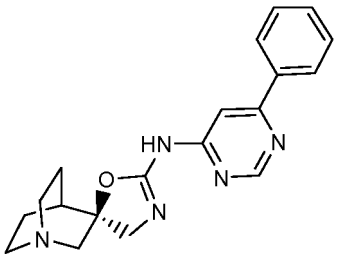


Etapa A: 6-Fenilpirimidin-4-amina



Una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (0.32 g, 2.5 mmoles), ácido fenilborónico (0.38 g, 3.13 mmoles), carbonato de sodio acuoso saturado (0.80 g, 7.50 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.035 g, 0.05 mmoles) se suspendió en una mezcla de dimetoxietano (15 mL)/etanol (2 mL)/agua (2 mL). La mezcla se calentó en el microondas a 125°C durante 20 minutos y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10-60% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6-fenilpirimidin-4-amina (167 mg, 0.98 mmoles, 39% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (LC/MS) R.T. =0.99; $[M+H]^+$ = 172.23.

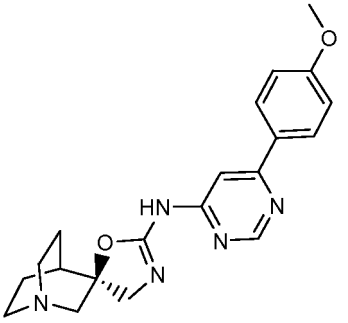
Etapa B: (R)-N-(6-Fenilpirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6-Fenilpirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amino se preparó a partir de 6-fenilpirimidin-4-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 9.54 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 8.75-8.86 (2 H, m), 8.18-8.28 (3 H, m), 8.00 (1 H, br. s.), 4.70 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 4.43 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.72-3.88 (2 H, m), 3.41-3.63 (4 H, m), 2.63-2.87 (2 H, m), 2.18-2.48 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.36; $[M+H]^+$ = 336.24.

Ejemplo 42

(R)-N-(6-(4-Metoxifenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

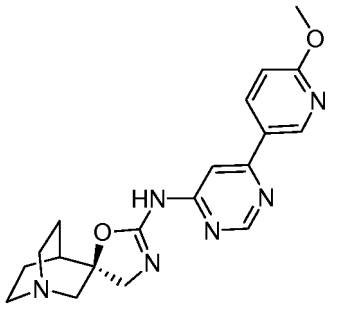


(R)-N-(6-(4-Metoxifenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó

a partir de 6-cloropirimidin-4-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 41, etapas A-B**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.72 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.90-8.00 (2 H, m), 7.16 (1 H, br. s.), 6.96-7.05 (2 H, m), 4.04 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.84 (3 H, s), 3.73 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.09 (1 H, d), 2.73-2.98 (4 H, m), 2.02-2.21 (2 H, m), 1.51-1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. =1.44; $[M+H]^+$ = 366.28.

Ejemplo 43

(R)-N-(6-(6-Metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

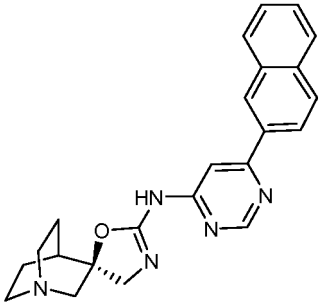


(R)-N-(6-(6-Metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 6-cloropirimidin-4-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 41, etapas A-B**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.79 (2 H, dd, *J*=19.01, 1.89 Hz), 8.27 (1 H, dd, *J*=8.56, 2.52 Hz), 7.18 (1 H, br. s.), 6.89 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 4.05 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.96 (3 H, s), 3.74 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.73-2.99 (4 H, m), 2.02-2.21 (2 H, m), 1.53-1.84 (3 H, m).

MS (LC/MS) R.T. = 1.34; $[M+H]^+$ = 367.25.

Ejemplo 44

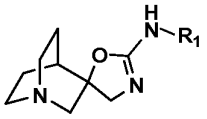
(R)-N-(6-(Naftalen-2-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

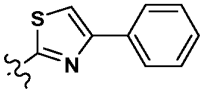
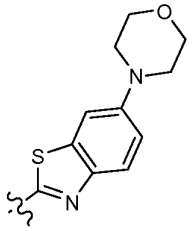


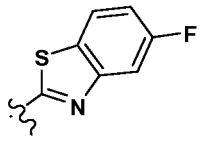
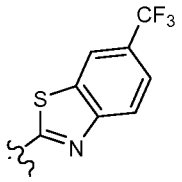
(R)-N-(6-(Naftalen-2-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 6-cloropirimidin-4-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 41, etapas A-B.** ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.83 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 7.83-8.13 (4 H, m), 7.49-7.58 (2 H, m), 7.37 (1 H, br. s.), 4.06 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.76 (1 H, d, J=10.32 Hz), 3.23 (1 H, s), 3.12 (1 H, d), 2.75-3.00 (4 H, m), 2.02-2.24 (2 H, m), 1.56-1.84 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.93; [M+H]+ = 386.31.

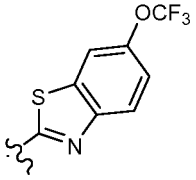
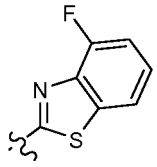
Los compuestos de la tabla 2 se sintetizaron de acuerdo con el método del ejemplo 1 usando el isotiocianato o amina disponible comercialmente adecuado. Se obtuvieron intermedios que contenían amida mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 3.

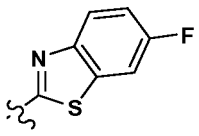
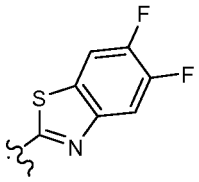
Tabla 2

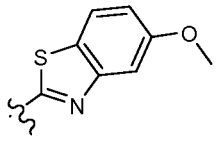
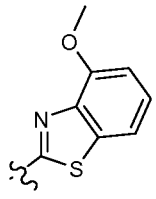


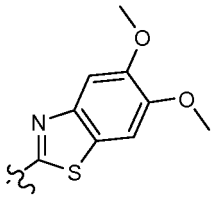
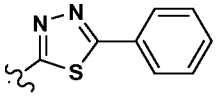
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
45		1.48	341.3	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60 (1 H, br. s.), 7.94 (2 H, d, *J*=7.63 Hz), 7.43 (1 H, s), 7.39 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 7.28 (1 H, t, *J*=7.32 Hz), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.60 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 2.98 - 3.06 (2 H, m), 2.71 - 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.53 - 1.64 (2 H, m), 1.48 (1 H, td, *J*=9.99, 7.78 Hz)
46		1.41	400.4	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.86 (1 H, br. s.), 7.47 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 7.01 (1 H, dd, *J*=8.85, 2.75 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.71 - 3.77 (4 H, m), 3.61 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.06 - 3.12 (4 H, m), 3.01 (2 H, s), 2.72 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.05 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.53 - 1.64 (2 H, m), 1.43 - 1.52 (1 H, m)

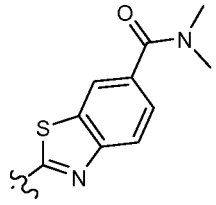
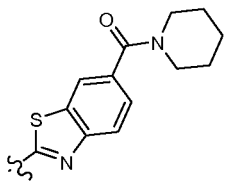
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
47		1.31	333.3	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (1 H, br. s.), 7.80 (1 H, dd, *J*=8.70, 5.65 Hz), 7.37 (1 H, dd, *J*=10.38, 2.44 Hz), 7.04 (1 H, td, *J*=9.08, 2.59 Hz), 3.89 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, *J*=2.75 Hz), 2.74 - 2.85 (2 H, m), 2.62 - 2.70 (2 H, m), 2.07 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 1.90 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 1.54 - 1.64 (2 H, m), 1.43 - 1.53 (1 H, m)
48		2.07	383.3	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.00 (1 H, s), 7.41 - 7.54 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, *J*=11.29 Hz), 3.57 (1 H, d, *J*=11.60 Hz), 2.96 - 3.03 (1 H, m), 2.88 - 2.93 (1 H, m), 2.73 - 2.81 (2 H, m), 2.64 (2 H, dd, *J*=8.85, 5.19 Hz), 1.93 (2 H, br. s.), 1.56 (2 H, br. s.), 1.38 - 1.50 (1 H, m)

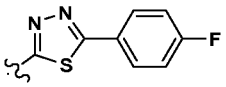
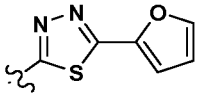
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
49		2.15	399.4	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (1 H, br. s.), 7.91 (1 H, br. s.), 7.65 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 3.89 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 2.97 - 3.09 (2 H, m), 2.80 (2 H, d, *J*=8.55 Hz), 2.66 (2 H, t, *J*=7.48 Hz), 2.08 (1 H, br. s.), 1.93 (1 H, br. s.), 1.54 - 1.66 (2 H, m), 1.44 - 1.54 (1 H, m)
50		1.89	333.1	^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 7.51 - 7.58 (1 H, m), 7.17 - 7.25 (1 H, m), 7.08 - 7.16 (1 H, m), 4.04 - 4.13 (1 H, m), 3.72 - 3.82 (1 H, m), 3.30 (1 H, br. s.), 3.17 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 3.01 (2 H, t, *J*=7.48 Hz), 2.80 - 2.92 (2 H, m), 2.12 - 2.27 (2 H, m), 1.66 - 1.88 (3 H, m)

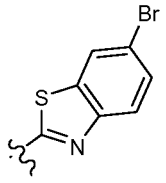
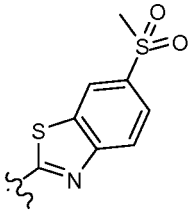
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
51		1.24	333.4	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (1 H, br. s.), 7.66 - 7.77 (1 H, m), 7.52 - 7.63 (1 H, m), 7.08 - 7.24 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.03 (2 H, br. s.), 2.78 (2 H, br. s.), 2.66 (2 H, t, *J*=7.17 Hz), 2.06 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.39 - 1.67 (3 H, m)
52		2.05	351.2	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6)δppm 9.01 (1 H, br. s.), 7.88 - 8.00 (1 H, m), 7.53 - 7.64 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 2.98 - 3.08 (2 H, m), 2.72 - 2.87 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.17 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.42 - 1.65 (3 H, m)

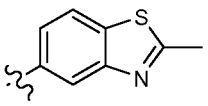
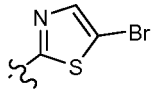
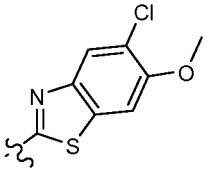
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
53		1.80	345.3	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 7.65 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 6.82 (dd, *J*=8.70, 2.59 Hz, 1 H), 3.90 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.64 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.04 (d, *J*=2.44 Hz, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.55 - 1.63 (m, 2 H), 1.49 (dd, *J*=9.77, 2.75 Hz, 1 H)
54		1.23	345.2	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1 H), 7.37 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H), 3.89 - 3.95 (m, 4 H), 3.66 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.00 - 3.08 (m, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.08 (s, 1 H), 1.93 (d, *J*=3.66 Hz, 1 H), 1.60 (ddd, *J*=15.26, 6.87, 3.20 Hz, 2 H), 1.50 (ddd, *J*=7.48, 5.19, 2.59 Hz, 1 H)

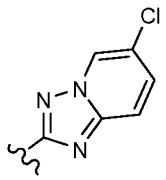
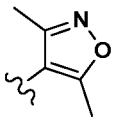
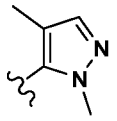
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H NMR
55		1.72	375.2	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δppm 8.89 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 3.87 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.79 (d, *J*=8.55 Hz, 6 H), 3.62 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.99 - 3.07 (m, 2 H), 2.75 - 2.84 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.46 - 1.55 (m, 1 H)
56		2.14	342.1	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.75 (s, 1 H), 7.84 (dd, *J*=7.93, 1.53 Hz, 3 H), 7.46 - 7.53 (m, 5 H), 3.85 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H), 3.60 (d, *J*=10.07 Hz, 2 H), 3.01 - 3.09 (m, 3 H), 2.84 (t, *J*=7.78 Hz, 3 H), 2.67 (t, *J*=7.78 Hz, 3 H), 2.09 (s, 2 H), 1.91 - 1.99 (m, 2 H), 1.53 - 1.62 (m, 3 H)

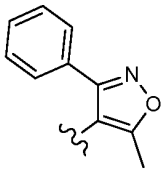
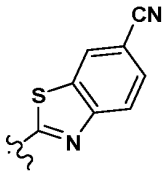
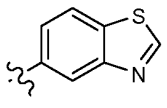
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
57		1.04	386.2	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.05 (1 H, br. s.), 7.86 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.60 (1 H, d, *J*=8.06 Hz), 7.36 (1 H, dd, *J*=8.31, 1.76 Hz), 3.90 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.97 (6 H, s), 2.72 - 2.87 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, br. s.), 1.55 - 1.64 (2 H, m), 1.44 - 1.54 (1 H, m)
58		1.57	426.2	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (1 H, br. s.), 7.83 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.61 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.32 (1 H, dd, *J*=8.31, 1.76 Hz), 3.90 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.37 - 3.57 (4 H, m), 3.04 (2 H, d, *J*=1.76 Hz), 2.73 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.07 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 1.92 (1 H, dd, *J*=8.18, 5.67 Hz), 1.43 - 1.67 (9 H, m)

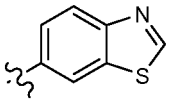
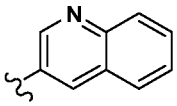
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
59		2.17	360.1	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.86 - 7.92 (m, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 3.85 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.00 - 3.09 (m, 2 H), 2.84 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 2.09 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 1.89 - 1.98 (m, 1 H), 1.55 - 1.61 (m, 2 H), 1.51 - 1.54 (m, *J*=11.29 Hz, 1 H)
60		1.67	332.2	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 7.01 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H), 6.68 (dd, *J*=3.51, 1.68 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.58 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J*=11.29 Hz, 2 H), 2.78 - 2.86 (m, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.87 - 1.96 (m, 1 H), 1.55 - 1.61 (m, 2 H), 1.51 - 1.54 (m, 1 H)

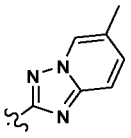
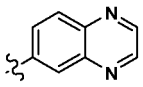
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
61		1.83	393.0	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (1 H, br. s.), 8.04 (1 H, d, *J*=2.01 Hz), 7.49 - 7.53 (1 H, m), 7.43 - 7.47 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74 - 2.84 (2 H, m), 2.65 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.06 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 1.89 (1 H, br. s.), 1.42 - 1.64 (3 H, m)
62		1.16	391.1	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21 (1 H, br. s.), 8.40 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.80 - 7.85 (1 H, m), 7.72 - 7.77 (1 H, m), 3.92 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.21 (3 H, s), 3.05 (2 H, d, *J*=4.03 Hz), 2.82 (2 H, d, *J*=6.80 Hz), 2.67 (2 H, t, *J*=7.43 Hz), 2.10 (1 H, br. s.), 1.94 (1 H, d, *J*=3.27 Hz), 1.45 - 1.66 (3 H, m)

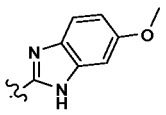
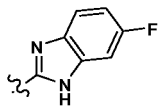
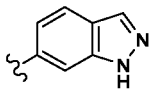
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
63		1.35	329.1	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.54 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 3.79 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.54 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.98 - 3.05 (m, 2 H), 2.76 - 2.85 (m, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.87 - 1.95 (m, 1 H), 1.41 - 1.68 (m, 3 H)
64		1.02	349.9	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δppm 8.54 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 3.67 (dd, *J*=126.04, 10.07 Hz, 2 H), 2.92 - 3.09 (m, 2 H), 2.72 - 2.91 (m, 2 H), 2.60 - 2.73 (m, *J*=7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 1.81 - 1.99 (m, 1 H), 1.35 - 1.69 (m, 3 H)
65		2.14	380	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.93 (s, 1 H), 7.54 - 7.76 (m, *J*=10.53, 3.81 Hz, 2 H), 3.79 - 4.04 (m, 1 H), 3.56 - 3.72 (m, *J*=9.92, 3.20 Hz, 1 H), 3.26 - 3.45 (m, 2 H), 2.98 - 3.12 (m, 2 H), 2.75 - 2.90 (m, 2 H), 2.61 - 2.74 (m, *J*=1.22 Hz, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 1.87 - 2.04 (m, 1 H), 1.42 - 1.76 (m, 3 H)

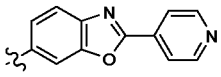
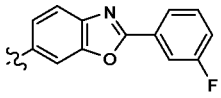
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
66		1.26	333.1	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.04 (1 H, d, *J*=1.22 Hz), 8.44 (1 H, br. s.), 7.52 - 7.69 (2 H, m), 3.77 - 3.82 (1 H, m), 3.68 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.05 - 3.12 (2 H, m), 2.94 - 3.04 (2 H, m), 2.80 - 2.91 (2 H, m), 2.19 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 2.01 (1 H, br. s.), 1.67 - 1.85 (3 H, m)
67		0.28	277.1	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.72 - 7.61 (m, 1 H), 3.49 - 3.70 (m, 1 H), 3.31 - 3.46 (m, 1 H), 2.86 - 3.06 (m, *J*=9.46 Hz, 2 H), 2.56 - 2.84 (m, 4 H), 2.10 - 2.31 (m, 3 H), 1.91 - 2.10 (m, 4 H), 1.70 (s, 1 H), 1.49 - 1.61 (m, 2 H), 1.36 - 1.49 (m, 1 H)
68		0.44	276.2	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 (s, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 3.57 - 3.74 (m, *J*=8.55 Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 2.96 (s, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 2 H), 2.65 (s, 2 H), 1.93 - 2.17 (m, 4 H), 1.86 (s, 1 H), 1.57 (s, 3 H)

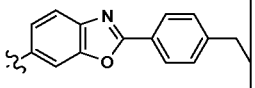
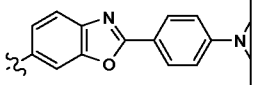
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
69		1.35	339.1	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 7.87 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H), 7.80 (d, *J*=7.02 Hz, 2 H), 7.42 - 7.48 (m, 4 H), 3.49 - 3.57 (m, 1 H), 3.25 - 3.33 (m, 4 H), 2.77 (t, *J*=15.41 Hz, 2 H), 2.59 - 2.68 (m, 1 H), 2.49 - 2.57 (m, 15 H), 2.24 - 2.31 (m, 2 H), 2.21 (s, 1 H), 1.94 (s, 1 H), 1.47 (s, 2 H)
70		0.73	340.1	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.20 (1 H, br. s.), 8.29 - 8.42 (1 H, m), 7.63 - 7.76 (2 H, m), 3.91 (1 H, d, *J*=10.25 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=10.25 Hz), 3.05 (2 H, s), 2.74 - 2.90 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.09 (1 H, br. s.), 1.92 (1 H, d, *J*=4.03 Hz), 1.42 - 1.66 (3 H, m)
71		1.00	315.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.92 (1 H, s), 8.00 (1 H, br. s.), 7.78 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.42 (1 H, d, J=8.06 Hz), 3.92 (1 H, d, J=11.08 Hz), 3.55 (1 H, d, J=10.83 Hz), 3.23 (1 H, d, J=14.86 Hz), 2.83 - 2.90 (2 H, m), 2.65 - 2.83 (2 H, m), 1.89 - 2.17 (3 H, m), 1.41 - 1.75 (3 H, m)

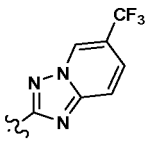
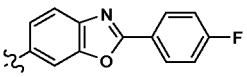
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^1H RMN
72		0.75	315.1	^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.82 (1 H, s), 8.22 (1 H, s), 7.98 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.21 - 7.25 (1 H, m), 6.37 (1 H, br. s.), 3.99 (1 H, d, *J*=11.58 Hz), 3.61 (1 H, d, *J*=11.58 Hz), 3.23 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.89 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.69 - 2.84 (2 H, m), 1.91 - 2.09 (2 H, m), 1.45 - 1.73 (4 H, m)
73		0.85	309.2	^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.70 (1 H, d, *J*=1.76 Hz), 8.09 (1 H, br. s.), 8.00 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.43 - 7.58 (2 H, m), 3.90 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.54 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.26 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 2.65 - 3.06 (5 H, m), 2.13 (1 H, br. s.), 2.00 (1 H, br. s.), 1.34 - 1.79 (5 H, m)

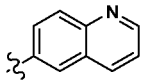
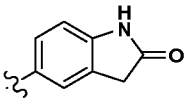
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
74		0.65	313.2	^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.55 (1 H, s), 7.66 - 7.70 (1 H, m), 7.59 - 7.63 (1 H, m), 4.25 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 4.04 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.91 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 3.76 (1 H, dd, *J*=14.95, 2.44 Hz), 3.45 - 3.53 (1 H, m), 3.29 - 3.40 (3 H, m), 2.61 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 2.40 (3 H, s), 2.31 (1 H, tt, *J*=10.26, 3.47 Hz), 2.06 - 2.16 (1 H, m, *J*=14.23, 9.35, 4.54, 4.54 Hz), 1.92 - 2.06 (2 H, m)
75		1.24	310.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.73 (1 H, d, *J*=1.76 Hz), 8.66 (1 H, d, *J*=2.01 Hz), 7.96 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.90 (1 H, br. s.), 7.68 (1 H, br. s.), 7.50 (1 H, br. s.), 3.93 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.56 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.29 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.97 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.88 - 2.94 (2 H, m), 2.69 - 2.87 (2 H, m), 2.12 (1 H, br. s.), 2.06 (1 H, br. s.), 1.64 - 1.73 (1 H, m), 1.46 - 1.64 (2 H, m)

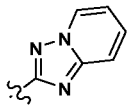
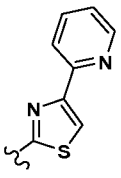
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
76		1.58	328.2	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.30 (s, 1 H), 9.16 (s, 1 H), 7.04 - 7.43 (m, 1 H), 6.70 - 7.03 (m, 1 H), 6.54 - 6.69 (m, 1 H), 3.89 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.53 - 3.81 (m, 4 H), 3.01 (s, 2 H), 2.58 - 2.91 (m, 4 H), 2.03 (s, 1 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 1.32 - 1.73 (m, 3 H)
77		1.40	316.1	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 11.53 (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 6.94 - 7.46 (m, 2 H), 6.83 (s, 2 H), 3.90 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 2.90 - 3.09 (m, 2 H), 2.61 - 2.87 (m, 4 H), 1.95 - 2.10 (m, 1 H), 1.88 (d, *J*=3.05 Hz, 1 H), 1.33 - 1.70 (m, 3 H)
78		0.35	298.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.94 (1 H, s), 7.80 (1 H, br. s.), 7.26 - 7.36 (1 H, m), 7.17 - 7.25 (1 H, m), 3.97 (1 H, d, *J*=11.33 Hz), 3.59 (1 H, d, *J*=11.58 Hz), 3.23 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 2.65 - 3.01 (5 H, m), 1.86 - 2.16 (2 H, m), 1.35 - 1.73 (3 H, m)

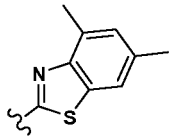
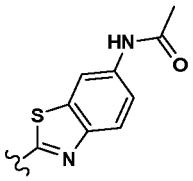
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
79		1.10	376.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.78 (2 H, d, *J*=5.79 Hz), 8.03 (2 H, d, *J*=6.04 Hz), 7.73 (1 H, br. s.), 7.48 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.36 (1 H, br. s.), 3.92 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 3.55 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=14.10 Hz), 2.57 - 3.06 (5 H, m), 1.86 - 2.20 (2 H, m), 1.30 - 1.80 (3 H, m)
80		2.36	393.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.00 (1 H, d, *J*=7.81 Hz), 7.83 - 7.97 (1 H, m), 7.68 (1 H, br. s.), 7.39 - 7.55 (2 H, m), 7.35 (1 H, br. s.), 7.20 (2 H, td, *J*=8.31, 2.27 Hz), 3.93 (1 H, d, *J*=10.83 Hz), 3.56 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=15.11 Hz), 2.62 - 3.05 (5 H, m), 1.88 - 2.22 (2 H, m), 1.34 - 1.79 (3 H, m)

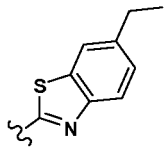
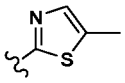
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
81		2.81	403.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.12 (2 H, d, *J*=8.06 Hz), 7.64 (1 H, br. s.), 7.43 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.32 (3 H, d, *J*=8.06 Hz), 3.94 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.56 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=13.60 Hz), 2.57 - 3.03 (7 H, m), 1.88 - 2.22 (2 H, m), 1.39 - 1.74 (3 H, m), 1.27 (3 H, t, *J*=7.68 Hz)
82		2.62	418.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06 (2 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.56 (1 H, br. s.), 7.30 - 7.43 (2 H, m), 6.74 (2 H, d, *J*=9.07 Hz), 3.95 (1 H, d, *J*=11.58 Hz), 3.58 (1 H, d, *J*=11.83 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=14.10 Hz), 3.05 (6 H, s), 2.61 - 2.99 (5 H, m), 1.88 - 2.13 (2 H, m), 1.35 - 1.81 (4 H, m)

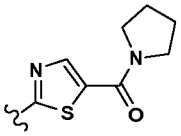
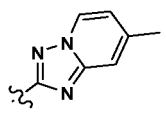
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
83		1.15	367.1	^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 9.12 (1 H, s), 7.78 - 7.82 (1 H, m), 7.70 - 7.74 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.75 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.29 (1 H, d, *J*=14.65 Hz), 3.11 - 3.18 (1 H, m), 2.98 (2 H, t, *J*=7.93 Hz), 2.80 - 2.91 (2 H, m), 2.13 - 2.22 (2 H, m), 1.71 - 1.87 (2 H, m), 1.62 - 1.71 (1 H, m)
84		1.96	393.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.18 - 8.26 (2 H, m), 7.66 (1 H, s), 7.44 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.32 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.16 - 7.23 (2 H, m), 3.95 (1 H, d, *J*=11.33 Hz), 3.57 (1 H, d, *J*=11.33 Hz), 3.25 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 2.69 - 3.04 (6 H, m), 2.09 (1 H, br. s.), 1.45 - 1.74 (4 H, m)

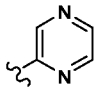
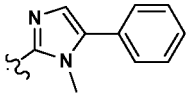
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
85		1.34	309.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.75 (1 H, dd, *J*=4.15, 1.64 Hz), 8.04 (1 H, d, *J*=8.06 Hz), 7.98 (2 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.49 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.31 (1 H, dd, *J*=8.31, 4.28 Hz), 6.71 (1 H, br. s.), 4.03 (1 H, d, *J*=11.83 Hz), 3.65 (1 H, d, *J*=12.09 Hz), 3.25 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.96 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.89 (2 H, t, *J*=7.55 Hz), 2.69 - 2.84 (2 H, m), 2.07 (1 H, br. s.), 1.98 (1 H, br. s.), 1.57 - 1.73 (2 H, m), 1.44 - 1.55 (1 H, m)
86		1.16	313.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.78 (1 H, br. s.), 7.19 (1 H, br. s.), 6.99 (1 H, d, *J*=6.80 Hz), 6.67 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.50 (1 H, d, *J*=11.08 Hz), 3.46 (2 H, s), 3.21 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 2.93 (1 H, d, *J*=15.11 Hz), 2.87 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.65 - 2.81 (2 H, m), 2.04 (1 H, br. s.), 1.96 (1 H, br. s.), 1.40 - 1.75 (3 H, m)

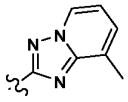
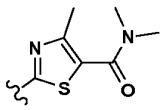
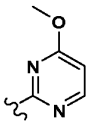
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
87		1.13	299.2	^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.57 - 8.63 (1 H, m), 7.55 - 7.64 (2 H, m), 7.06 - 7.12 (1 H, m), 4.04 (1 H, dd, *J*=9.92, 1.98 Hz), 3.81 (1 H, dd, *J*=10.07, 2.14 Hz), 3.46 - 3.57 (1 H, m), 3.23 (2 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.09 - 3.18 (2 H, m), 2.82 - 3.02 (1 H, m), 2.41 (1 H, br. s.), 2.28 - 2.37 (1 H, m), 1.99 - 2.07 (1 H, m), 1.86 - 1.97 (2 H, m)
88		1.26	342.1	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.45 - 8.56 (m, *J*=4.58, 1.53 Hz, 1 H), 8.21 - 8.38 (m, *J*=7.63 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.33 - 7.50 (m, *J*=7.93, 4.88 Hz, 1 H), 3.75 (dd, *J*=128.64, 9.92 Hz, 2 H), 2.95 - 3.14 (m, 2 H), 2.62 - 2.91 (m, 4 H), 2.06 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.42 - 1.70 (m, 3 H)

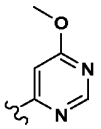
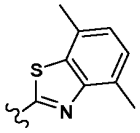
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
89		2.13	343.1	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 3.78 (dd, *J*=130.16, 9.92 Hz, 2 H), 2.95 - 3.15 (m, 2 H), 2.74 - 2.90 (m, 2 H), 2.61 - 2.72 (m, *J*=7.78, 7.78 Hz, 2 H), 2.47 - 2.55 (m, *J*=3.66, 1.83 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.07 (s, 1 H), 1.85 - 2.01 (m, 1 H), 1.41 - 1.70 (m, 3 H)
90		0.55	372.0	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (1 H, s), 8.92 (1 H, br. s.), 8.11 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 7.48 - 7.53 (1 H, m), 7.34 - 7.40 (1 H, m), 3.88 (1 H, d, *J*=10.25 Hz), 3.62 (1 H, d, *J*=10.25 Hz), 3.02 (2 H, s), 2.74 - 2.83 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.50 Hz), 2.04 (4 H, s), 1.90 (1 H, br. s.), 1.58 (3 H, br. s.)

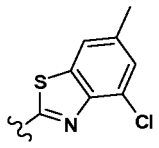
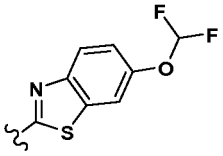
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
91		1.60	343.3	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.61 (1 H, s), 7.47 - 7.53 (1 H, m), 7.16 (1 H, d, *J*=8.05 Hz), 3.84 - 3.92 (1 H, m), 3.62 (1 H, d, *J*=10.25 Hz), 3.26 - 3.46 (3 H, m), 3.02 (1 H, s), 2.79 (1 H, d, *J*=6.95 Hz), 2.65 (2 H, q, *J*=7.32 Hz), 2.01 - 2.20 (1 H, m), 1.93 (2 H, d, *J*=9.88 Hz), 1.40 - 1.64 (2 H, m), 1.15 - 1.28 (3 H, m), 1.00 (1 H, d, *J*=6.59 Hz)
92		0.45	279.1	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.34 - 8.83 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 3.79 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H), 3.53 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H), 2.89 - 3.06 (m, 2 H), 2.71 - 2.86 (m, 2 H), 2.60 - 2.70 (m, *J*=7.78, 7.78 Hz, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.01 (s, 1 H), 1.90 (d, *J*=13.43 Hz, 2 H), 1.35 - 1.65 (m, 3 H)

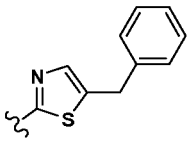
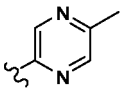
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
93		1.79	355.1	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1 H), 7.62 - 7.88 (m, 1 H), 3.83 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.63 - 3.76 (m, 2 H), 3.58 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 2 H), 2.96 - 3.10 (m, 2 H), 2.73 - 2.90 (m, 2 H), 2.58 - 2.72 (m, *J*=7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.06 (s, 1 H), 1.75 - 1.99 (m, 5 H), 1.43 - 1.69 (m, 3 H)
94		1.53	313.1	^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (1 H, d, *J*=7.02 Hz), 7.55 (1 H, s), 7.19 - 7.23 (1 H, m), 4.27 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 4.06 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.94 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 3.76 - 3.83 (1 H, m), 3.54 (1 H, t, *J*=11.90 Hz), 3.36 - 3.48 (3 H, m), 2.64 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 2.56 (3 H, s), 2.34 - 2.42 (1 H, m, *J*=10.15, 10.15, 3.66, 3.51 Hz), 2.17 (1 H, dddd, *J*=14.19, 9.46, 4.58, 4.43 Hz), 1.97 - 2.11 (2 H, m)

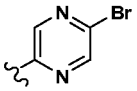
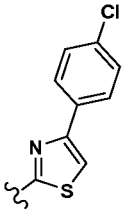
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
95		0.63	260.2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.05 (1 H, br. s.), 8.34 (1 H, s), 8.04 (1 H, dd, *J*=2.77, 1.26 Hz), 8.00 (1 H, d, *J*=2.77 Hz), 3.91 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.57 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.31 (1 H, dd, *J*=14.98, 1.64 Hz), 2.65 - 3.02 (5 H, m), 2.10 - 2.20 (1 H, m), 2.05 - 2.09 (1 H, m), 1.63 - 1.75 (1 H, m), 1.40 - 1.60 (2 H, m)
96		1.88	338.1	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.85 (s, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 4 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 3.83 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.46 - 3.51 (m, 3 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 1.98 - 2.03 (m, 1 H), 1.85 - 1.93 (m, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, *J*=8.16, 7.82, 7.82, 3.05 Hz, 2 H), 1.43 - 1.51 (m, 1 H)

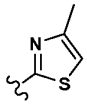
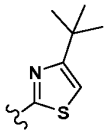
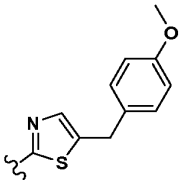
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
97		1.57	313.1	^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.61 (1 H, d, *J*=6.71 Hz), 7.65 (1 H, d, *J*=7.32 Hz), 7.25 (1 H, t, *J*=7.02 Hz), 4.32 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 4.11 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.98 (1 H, dd, *J*=14.80, 1.68 Hz), 3.82 (1 H, dd, *J*=14.95, 2.14 Hz), 3.52 - 3.61 (1 H, m), 3.35 - 3.47 (3 H, m), 2.66 - 2.71 (1 H, m), 2.62 (3 H, s), 2.34 - 2.44 (1 H, m), 2.14 - 2.24 (1 H, m), 1.99 - 2.13 (2 H, m)
98		0.57	350.1	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.64 (s, 1 H), 3.82 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.97 (s, 6 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 2.04 (s, 1 H), 1.85 - 1.94 (m, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.49 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H)
99		0.87	290.1	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.20 (1 H, d, *J*=5.79 Hz), 6.34 (1 H, d, *J*=5.79 Hz), 3.94 - 4.04 (1 H, m), 3.91 (3 H, s), 3.55 - 3.76 (1 H, m), 3.00 - 3.28 (2 H, m), 2.63 - 2.97 (4 H, m), 1.99 - 2.21 (2 H, m), 1.44 - 1.85 (3 H, m)

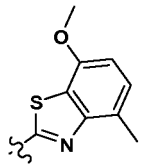
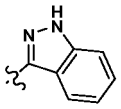
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
100		0.91	290.1	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.39 (1 H, s), 6.21 (1 H, d, *J*=6.04 Hz), 3.98 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.01 - 3.24 (2 H, m), 2.65 - 2.97 (4 H, m), 1.96 - 2.17 (2 H, m), 1.43 - 1.81 (3 H, m)
101		1.18	260.1	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.56 (2 H, d, *J*=4.78 Hz), 6.94 - 6.99 (1 H, m), 3.98 - 4.04 (1 H, m), 3.78 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.45 - 3.52 (1 H, m), 3.35 (1 H, s), 3.15 - 3.22 (2 H, m), 3.05 - 3.12 (2 H, m), 2.22 - 2.38 (2 H, m), 1.95 - 2.03 (1 H, m), 1.80 - 1.92 (2 H, m)
102		2.19	343.4	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (1 H, br. s.), 7.06 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 6.91 (1 H, d, *J*=7.63 Hz), 3.92 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.72 - 2.85 (2 H, m), 2.64 - 2.70 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.35 (3 H, s), 2.07 (1 H, br. s.), 1.91 (1 H, br. s.), 1.55 - 1.65 (2 H, m), 1.44 - 1.53 (1 H, m)

Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
103		2.48	363.3	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.84 (1 H, br. s.), 7.71 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 7.18 (1 H, s), 3.90 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, s), 2.72 - 2.85 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.63 Hz), 2.53 (3 H, s), 2.07 (1 H, br. s.), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 1.55 - 1.63 (2 H, m), 1.44 - 1.53 (1 H, m)
104		1.45	381.0	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.99 (1 H, br. s.), 7.69 (1 H, d, *J*=2.44 Hz), 7.61 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.01 - 7.34 (2 H, m), 3.89 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.03 (2 H, d, *J*=2.44 Hz), 2.72 - 2.86 (2 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=7.78 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 1.55 - 1.64 (2 H, m), 1.45 - 1.53 (1 H, m)

Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
105		1.83	355.1	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.31 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.20 - 7.26 (m, 3 H), 7.08 (s, 1 H), 4.01 (s, 2 H), 3.78 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.53 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.70 - 2.78 (m, 2 H), 2.64 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.81 - 1.90 (m, 1 H), 1.52 - 1.60 (m, 2 H), 1.41 - 1.49 (m, *J*=6.90, 2.90, 2.67, 2.48 Hz, 1 H)
106		0.71	274.2	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.87 (1 H, br. s.), 8.23 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 3.85 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.51 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.27 (1 H, dd, *J*=14.98, 1.64 Hz), 2.60 - 2.97 (5 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.06 - 2.16 (1 H, m, *J*=13.25, 9.85, 3.46, 3.46, 3.46 Hz), 1.99 - 2.05 (1 H, m), 1.57 - 1.70 (1 H, m), 1.36 - 1.54 (2 H, m)

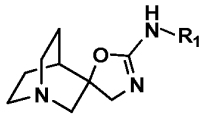
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
107		0.93	338.1	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.71 (1 H, br. s.), 8.14 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.11 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 3.92 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.58 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.32 (1 H, dd, *J*=14.98, 1.89 Hz), 2.68 - 3.03 (5 H, m), 2.04 - 2.19 (2 H, m), 1.63 - 1.75 (1 H, m, *J*=14.01, 9.85, 4.31, 4.31 Hz), 1.42 - 1.59 (2 H, m)
108		2.34	375.0	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.58 (s, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.45 (d, *J*=8.54 Hz, 2 H), 3.87 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.04 (s, 2 H), 2.75 - 2.87 (m, 2 H), 2.68 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.40 - 1.68 (m, 3 H)

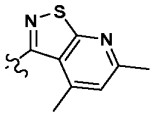
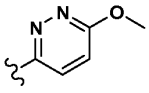
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
109		0.73	279.3	^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.61 (s, 1 H), 6.54 (d, *J*=1.01 Hz, 1 H), 3.80 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.54 (d, *J*=9.82 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70 - 2.81 (m, 2 H), 2.65 (t, *J*=7.81 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.50 - 1.61 (m, 2 H), 1.41 - 1.50 (m, 1 H)
110		1.76	321.4	^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.24 - 8.82 (m, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 3.83 (d, *J*=9.57 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.32 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70 - 2.82 (m, 2 H), 2.65 (t, *J*=7.68 Hz, 2 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.52 - 1.61 (m, 2 H), 1.46 (dd, *J*=9.69, 2.90 Hz, 1 H), 1.24 (s, 9 H)
111		1.64	312.3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 7.13 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.56 Hz, 2 H), 3.92 (s, 2 H), 3.66 - 3.85 (m, 4 H), 3.45 - 3.60 (m, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.57 - 2.86 (m, 4 H), 1.98 (s, 1 H), 1.84 (s, 1 H), 1.31 - 1.66 (m, 2 H)

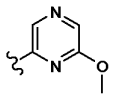
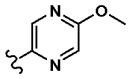
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
112		1.70	359.1	^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.83 (1 H, d, *J*=1.83 Hz), 7.08 (1 H, d, *J*=8.42 Hz), 6.71 (1 H, d, *J*=8.05 Hz), 3.87 - 3.94 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.65 (1 H, d, *J*=9.88 Hz), 3.04 (2 H, s), 2.61 - 2.85 (4 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.08 (1 H, d, *J*=2.20 Hz), 1.82 - 1.99 (1 H, m), 1.41 - 1.66 (3 H, m)
113		1.48	298.3	^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.09 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 7.33 - 7.36 (m, 1 H), 7.30 (d, *J*=5.80 Hz, 1 H), 6.99 (t, *J*=7.02 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 3.57 (s, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (s, 2 H), 1.99 - 2.04 (m, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)

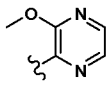
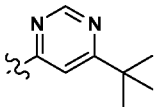
Los compuestos de la Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 21, etapas C-D, usando el isotiocianato o amina apropiados y 3-(aminometil)quinuclidin-3-ol racémico, 2 HCl.

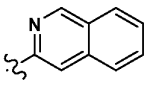
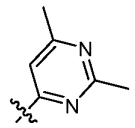
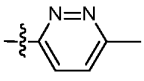
Tabla 3



Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
114		2.06	344.3	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.02 (1 H, s), 7.10 (1 H, s), 3.67 - 3.88 (2 H, m), 3.07 - 3.30 (2 H, m), 2.80 - 3.05 (4 H, m), 2.78 (3 H, s), 2.55 (3 H, s), 2.22 (1 H, br. s.), 2.00 (1 H, d, *J*=12.09 Hz), 1.55 - 1.88 (3 H, m)
115		1.19	260.3	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.70 (1 H, dd, *J*=4.41, 1.39 Hz), 7.51 (1 H, dd, *J*=8.81, 4.53 Hz), 7.15 (1 H, d, *J*=7.81 Hz), 4.03 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.72 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.14 - 3.26 (1 H, m), 3.03 - 3.14 (1 H, m), 2.85 - 2.99 (2 H, m), 2.69 - 2.84 (2 H, m), 2.00 - 2.26 (2 H, m), 1.51 - 1.87 (3 H, m)
116		0.73	290.3	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 6.99 - 7.12 (2 H, m), 3.95 - 4.02 (4 H, m), 3.68 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.20 (1 H, dd), 3.08 (1 H, dd), 2.84 - 2.95 (2 H, m), 2.69 - 2.84 (2 H, m), 1.99 - 2.21 (2 H, m), 1.47 - 1.87 (3 H, m)

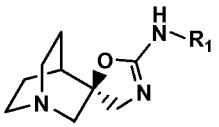
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
117				^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.71 (1 H, s), 8.33 (1 H, d, *J*=5.54 Hz), 6.84 (1 H, br. s.), 4.04 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.70 - 3.00 (4 H, m), 2.02 - 2.18 (2 H, m), 1.51 - 1.81 (3 H, m)
118		0.83	290.3	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.48 (1 H, br. s.), 7.96 (1 H, br. s.), 7.71 (1 H, s), 3.91 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.87 (3 H, s), 3.57 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.30 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.62 - 3.03 (5 H, m), 2.09 - 2.21 (1 H, m), 2.08 (1 H, br. s.), 1.61 - 1.78 (1 H, m), 1.39 - 1.60 (2 H, m)
119		0.84	290.3	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.56 (1 H, br. s.), 7.96 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.79 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.85 (1 H, s), 3.53 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.31 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.65 - 3.04 (5 H, m), 2.11 - 2.23 (1 H, m, *J*=9.85, 9.85, 6.74, 3.53 Hz), 2.08 (1 H, br. s.), 1.62 - 1.75 (1 H, m), 1.40 - 1.61 (2 H, m)

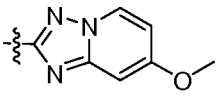
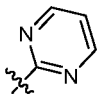
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
120		0.75	290.3	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.30 (1 H, br. s.), 7.58 (1 H, d, *J*=3.02 Hz), 7.52 (1 H, d, *J*=3.02 Hz), 3.92 (3 H, s), 3.88 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.54 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.28 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.51 Hz), 2.63 - 2.96 (5 H, m), 2.07 - 2.22 (1 H, m), 2.02 (1 H, br. s.), 1.57 - 1.71 (1 H, m), 1.33 - 1.55 (2 H, m)
121		1.15	316.4	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (1 H, d, *J*=3.02 Hz), 6.82 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, dd, *J*=10.32, 3.02 Hz), 3.71 (1 H, dd, *J*=10.32, 3.02 Hz), 2.98 - 3.26 (2 H, m), 2.66 - 2.96 (4 H, m), 1.97 - 2.18 (2 H, m), 1.48 - 1.86 (3 H, m), 1.29 (9 H, s)

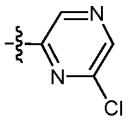
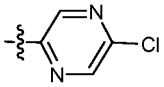
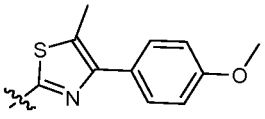
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M + H]^+$	^{1}H RMN
122		1.73	309.3	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.99 (1 H, s), 7.90 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.57 (1 H, t, *J*=7.55 Hz), 7.39 (1 H, t, *J*=7.55 Hz), 7.30 (1 H, br. s.), 3.94 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.14 - 3.24 (1 H, m), 3.00 - 3.10 (1 H, m), 2.68 - 2.98 (4 H, m), 2.01 - 2.24 (2 H, m), 1.45 - 1.87 (3 H, m)
123		0.79	288.30	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ ppm 6.51 (1 H, br. s.), 4.03 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.12 - 3.24 (1 H, m), 3.01 - 3.12 (1 H, m), 2.72 - 3.00 (4 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.33 (3 H, s), 1.98 - 2.20 (2 H, m), 1.51 - 1.87 (3 H, m)
124		0.72	274.30	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ ppm 7.42 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.07 (1 H, d, *J*=8.06 Hz), 4.02 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.15 - 3.25 (1 H, m), 3.04 - 3.14 (1 H, m), 2.69 - 2.98 (4 H, m), 2.55 (3 H, s), 1.99 - 2.21 (2 H, m), 1.47 - 1.89 (3 H, m)

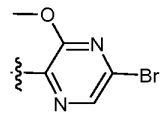
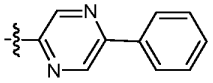
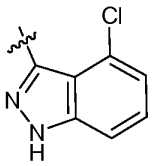
Los compuestos de la Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con el método del Ejemplo 21, etapas C-D, usando el isotiocianato o amina apropiados y (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, 2 HCl.

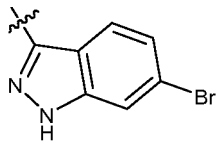
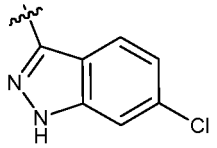
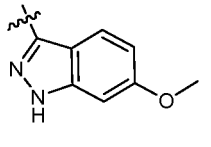
Tabla 3

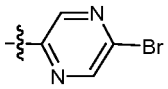
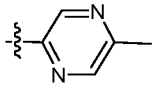
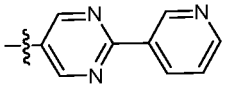


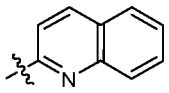
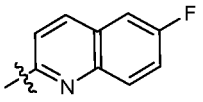
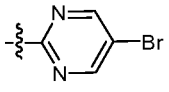
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
125		2.06	329.11	^{1}H RMN (500 MHz, MeOD-d_4) δppm 8.37 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 6.65 - 6.75 (m, 1 H), 4.01 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.86 - 3.95 (m, 3 H), 3.70 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.26 (d, *J*=14.95 Hz, 2 H), 3.12 (d, *J*=14.95 Hz, 1 H), 2.96 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 2.76 - 2.89 (m, 2 H), 2.06 - 2.26 (m, 2 H), 1.58 - 1.86 (m, 3 H)
126		0.56	260.30	^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl*$_3$) δ ppm 8.52 (2 H, d, *J*=4.78 Hz), 6.83 (1 H, t, *J*=4.78 Hz), 3.94 - 4.10 (2 H, m), 3.87 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 3.62 (1 H, dd, *J*=14.48, 1.89 Hz), 3.41 - 3.56 (1 H, m), 3.29 (2 H, t, *J*=8.44 Hz), 3.04 - 3.18 (1 H, m), 2.27 - 2.50 (2 H, m), 1.88 - 2.06 (2 H, m), 1.71 - 1.87 (1 H, m)

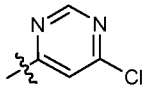
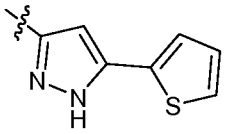
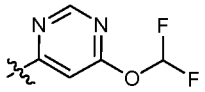
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
127		0.88	294.20	^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.58 (1 H, br. s.), 8.18 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 3.93 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.58 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.28 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.51 Hz), 2.64 - 2.98 (5 H, m), 2.02 - 2.15 (2 H, m), 1.60 - 1.73 (1 H, m), 1.38 - 1.56 (2 H, m)
128		0.86	294.20	^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.72 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, d, *J*=0.76 Hz), 8.06 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 3.93 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.59 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.32 (1 H, dd, *J*=14.98, 1.38 Hz), 2.68 - 3.02 (5 H, m), 2.05 - 2.21 (2 H, m), 1.64 - 1.76 (1 H, m), 1.42 - 1.59 (2 H, m). M.P.. 185-8 °C
129		2.04	385.28	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D$_6$*) δ ppm 8.48 (s, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 6.98 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 3.73 - 3.87 (m, 4 H), 3.56 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.72 - 2.87 (m, 2 H), 2.61 - 2.72 (m, *J*=7.63, 7.63 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.03 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.37 - 1.70 (m, 3 H)

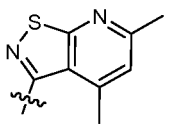
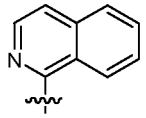
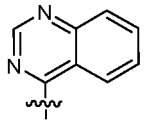
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
130		1.10	368.20	^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.97 (1 H, br. s.), 7.67 (1 H, s), 3.94 (3 H, s), 3.89 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.55 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.28 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.76 Hz), 2.63 - 2.95 (5 H, m), 2.08 - 2.19 (1 H, m), 1.99 - 2.06 (1 H, m), 1.60 - 1.70 (1 H, m, *J*=14.01, 9.85, 4.31, 4.31 Hz), 1.35 - 1.55 (2 H, m)
131		1.19	336.30	^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.06 (1 H, br. s.), 8.52 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.44 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.89 - 7.93 (2 H, m), 7.40 - 7.47 (2 H, m), 7.33 - 7.39 (1 H, m), 3.94 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.60 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.34 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.76 Hz), 2.69 - 3.05 (5 H, m), 2.13 - 2.23 (1 H, m), 2.07 - 2.12 (1 H, m), 1.65 - 1.76 (1 H, m), 1.44 - 1.60 (2 H, m)
132		1.35	332.23	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.40 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.30 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 6.97 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H), 3.79 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H), 3.53 (s, 1 H), 3.18 (d, *J*=4.58 Hz, 3 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (d, *J*=2.14 Hz, 2 H), 2.74 (s, 1 H), 2.66 (d, *J*=7.93 Hz, 3 H), 1.96 - 2.04 (m, 2 H), 1.91 (s, 1 H), 1.59 (s, 3 H), 1.46 (s, 1 H)

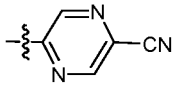
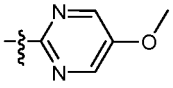
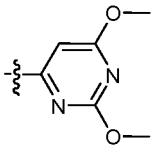
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
133		1.94	378.16	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.22 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 3.82 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 2.96 - 3.04 (m, 2 H), 2.73 - 2.82 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.00 - 2.05 (m, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.54 - 1.63 (m, 2 H), 1.45 (s, 1 H)
134		1.86	332.16	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.22 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.00 (d, *J*=7.93 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H), 2.02 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.45 (s, 1 H)
135		1.51	328.28	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 11.88 (s, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 6.73 (s, 2 H), 6.62 (dd, *J*=8.70, 1.68 Hz, 2 H), 3.77 - 3.83 (m, 7 H), 3.55 (d, *J*=8.85 Hz, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 4 H), 2.80 (s, 3 H), 2.65 - 2.72 (m, 4 H), 1.98 - 2.04 (m, 3 H), 1.92 (s, 2 H), 1.60 (d, *J*=2.14 Hz, 2 H), 1.59 (s, 2 H), 1.47 (s, 2 H)

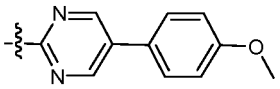
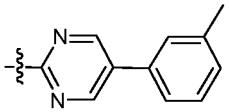
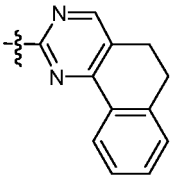
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
136		0.91	338.20	^1H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.69 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.08 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 3.91 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.57 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.29 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.51 Hz), 2.62 - 3.01 (5 H, m), 2.01 - 2.18 (2 H, m), 1.61 - 1.76 (1 H, m), 1.39 - 1.59 (2 H, m)
137		0.77	274.30	^1H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.92 (1 H, br. s.), 8.27 (1 H, s), 7.92 (1 H, s), 3.90 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.56 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.32 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.76 Hz), 2.67 - 3.02 (5 H, m), 2.42 (3 H, s), 2.10 - 2.21 (1 H, m, *J*=13.17, 9.84, 3.49, 3.49, 3.49 Hz), 2.04 - 2.10 (1 H, m), 1.64 - 1.74 (1 H, m), 1.39 - 1.59 (2 H, m)
138		0.84	337.40	^1H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) d ppm 9.39 (1 H, s), 8.57 - 8.73 (2 H, m), 8.52 (1 H, d, *J*=5.79 Hz), 7.56 (1 H, dd, *J*=8.06, 5.04 Hz), 6.54 - 7.00 (1 H, m), 4.11 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.79 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.02 - 3.29 (2 H, m), 2.72 - 3.02 (4 H, m), 2.01 - 2.25 (2 H, m), 1.47 - 1.89 (3 H, m)

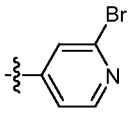
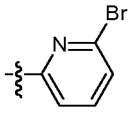
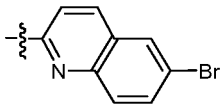
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
139		1.15	309.30	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.07 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 7.88 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 7.75 (1 H, d, *J*=7.93 Hz), 7.56 - 7.66 (1 H, m), 7.39 (1 H, t, *J*=7.48 Hz), 7.06 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 4.09 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.78 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.27 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 3.06 - 3.18 (1 H, m), 2.93 - 3.01 (2 H, m), 2.75 - 2.93 (2 H, m), 2.07 - 2.29 (2 H, m), 1.57 - 1.88 (3 H, m)
140		1.26	327.30	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.05 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 7.92 (1 H, dd, *J*=9.00, 5.34 Hz), 7.35 - 7.49 (2 H, m), 7.08 (1 H, d, *J*=8.24 Hz), 4.09 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.78 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.22 - 3.30 (1 H, m), 3.09 - 3.18 (1 H, m), 2.91 - 3.04 (2 H, m), 2.71 - 2.91 (2 H, m), 2.06 - 2.30 (2 H, m), 1.56 - 1.90 (3 H, m)
141		0.80	339.40	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.58 (2 H, s), 3.99 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.16 - 3.24 (1 H, m), 3.03 - 3.12 (1 H, m), 2.85 - 2.95 (2 H, m), 2.70 - 2.85 (2 H, m), 1.96 - 2.21 (2 H, m), 1.42 - 1.87 (3 H, m)

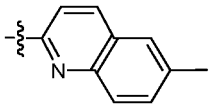
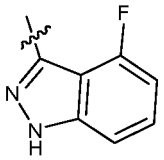
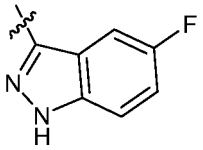
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
142		0.80	294.40	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d4*) δppm 8.54 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 6.83 (1 H, br. s.), 4.04 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.04 - 3.25 (2 H, m), 2.69 - 2.97 (4 H, m), 1.96 - 2.18 (2 H, m), 1.43 - 1.84 (3 H, m)
143		1.60	330.28	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 11.95 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 3.66 (s, 1 H), 3.39 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H), 3.04 (s, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 2.84 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.51 (s, 1 H)
144		1.00	326.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d4*) δppm 8.47 (1 H, s), 7.30 - 7.79 (1 H, m), 6.28 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.16 - 3.25 (1 H, m), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.85 - 2.99 (2 H, m), 2.70 - 2.86 (2 H, m), 1.94 - 2.20 (2 H, m), 1.49 - 1.84 (3 H, m). M.P. 185-90 °C

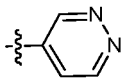
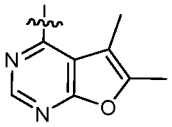
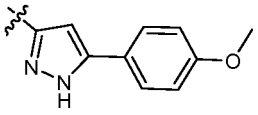
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
145		1.16	344.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 7.06 (1 H, s), 3.96 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.65 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.05 - 3.13 (1 H, m), 2.87 - 2.98 (2 H, m), 2.70 - 2.86 (5 H, m), 2.57 (3 H, s), 2.03 - 2.20 (2 H, m), 1.51 - 1.85 (3 H, m)
146		1.20	309.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.46 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 8.06 (1 H, d, *J*=6.04 Hz), 7.58 - 7.78 (2 H, m), 7.51 (1 H, td, *J*=7.68, 1.26 Hz), 7.25 (1 H, d, *J*=6.04 Hz), 3.99 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.23 (1 H, s), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.89 - 2.99 (2 H, m), 2.71 - 2.88 (2 H, m), 2.04 - 2.27 (2 H, m), 1.46 - 1.85 (3 H, m)
147		0.98	310.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.72 (1 H, s), 8.46 (1 H, d, *J*=7.81 Hz), 7.72 - 7.88 (2 H, m), 7.56 (1 H, ddd, *J*=8.25, 6.86, 1.26 Hz), 4.11 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.80 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.09 - 3.17 (1 H, m), 2.97 (2 H, t, *J*=7.43 Hz), 2.76 - 2.89 (2 H, m), 2.04 - 2.26 (2 H, m), 1.50 - 1.87 (3 H, m)

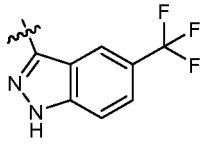
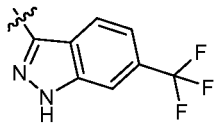
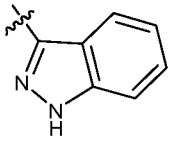
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
148		0.81	285.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.64 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.28 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 4.19 (1 H, d, *J*=10.83 Hz), 3.97 (1 H, d, *J*=11.08 Hz), 3.86 (1 H, dd, *J*=14.60, 1.51 Hz), 3.72 (1 H, dd, *J*=14.86, 2.52 Hz), 3.44 - 3.56 (1 H, m), 3.31 - 3.43 (3 H, m), 2.49 - 2.58 (1 H, m), 2.28 - 2.42 (1 H, m, J=13.53, 10.07, 3.56, 3.56, 3.27 Hz), 1.91 - 2.18 (3 H, m)
149		0.73	290.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.28 (2 H, s), 3.95 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.86 (3 H, s), 3.65 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.15 - 3.24 (1 H, m), 3.03 - 3.11 (1 H, m), 2.68 - 2.96 (4 H, m), 1.97 - 2.19 (2 H, m), 1.49 - 1.85 (3 H, m)
150		0.90	320.40	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 5.87 (1 H, br. s.), 3.99 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.92 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.14 - 3.22 (1 H, m), 3.01 - 3.10 (1 H, m), 2.70 - 2.94 (4 H, m), 1.98 - 2.16 (2 H, m), 1.51 - 1.82 (3 H, m)

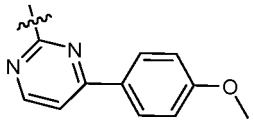
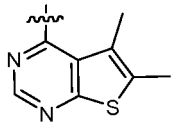
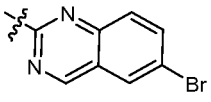
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
151		1.15	366.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d4*) δ ppm 8.74 (2 H, s), 7.53 (2 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.02 (2 H, d, *J*=8.81 Hz), 4.01 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.81 (3 H, s), 3.71 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.26 (1 H, s), 3.08 - 3.18 (1 H, m), 2.73 - 3.03 (4 H, m), 2.16 (2 H, br. s.), 1.51 - 1.90 (3 H, m)
152		1.27	350.40	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d4*) δ ppm 8.78 (2 H, s), 7.27 - 7.47 (3 H, m), 7.20 (1 H, d, *J*=7.30 Hz), 4.02 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=15.11 Hz), 3.03 - 3.14 (1 H, m), 2.70 - 3.00 (4 H, m), 2.40 (3 H, s), 2.03 - 2.22 (2 H, m), 1.53 - 1.84 (3 H, m)
153		2.13	362.28	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d4*) δ ppm 8.37 (1 H, s), 8.24 (1 H, dd, *J*=7.55, 1.51 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.19 - 7.44 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=16.87 Hz), 3.05 - 3.12 (1 H, m), 2.70 - 2.99 (8 H, m), 2.05 - 2.21 (2 H, m), 1.48 - 1.84 (3 H, m)

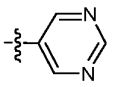
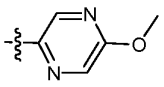
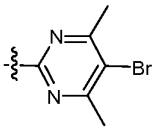
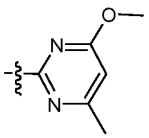
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
154		0.57	339.10	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.07 (d, *J*=5.49 Hz, 1 H), 7.47 - 7.71 (m, 1 H), 7.13 - 7.34 (m, 1 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 3.56 - 3.73 (m, 1 H), 3.14 - 3.24 (m, 1 H), 3.02 - 3.14 (m, 1 H), 2.73 - 3.01 (m, 4 H), 1.98 - 2.21 (m, 2 H), 1.58 - 1.85 (m, 3 H)
155		0.64	339.04	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 7.45 - 7.58 (m, 1 H), 7.04 - 7.16 (m, 1 H), 6.90 (d, *J*=7.32 Hz, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 1 H), 3.18 - 3.28 (m, 1 H), 3.07 - 3.17 (m, 1 H), 2.76 - 3.05 (m, 4 H), 2.04 - 2.22 (m, 2 H), 1.50 - 1.89 (m, 3 H)
156		1.47	388.40	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 7.96 - 8.03 (1 H, m), 7.88 - 7.95 (1 H, m), 7.75 - 7.84 (1 H, m), 7.61 - 7.73 (1 H, m), 7.06 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 4.01 - 4.11 (1 H, m), 3.69 - 3.82 (1 H, m), 3.20 - 3.29 (1 H, m), 3.09 - 3.19 (1 H, m), 2.76 - 3.02 (4 H, m), 2.09 - 2.23 (2 H, m), 1.58 - 1.87 (3 H, m)

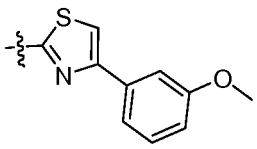
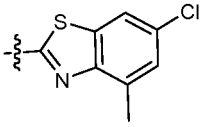
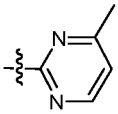
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
157		1.33	323.50	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 7.99 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 7.41 - 7.57 (2 H, m), 7.02 (1 H, d, *J*=8.55 Hz), 4.08 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.76 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.26 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 2.78 - 3.02 (4 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.08 - 2.31 (2 H, m), 1.54 - 1.89 (3 H, m)
158		1.19	316.16	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.36 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 7.15 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 6.64 - 6.71 (m, 1 H), 3.80 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 3.54 (s, 1 H), 2.95 - 3.04 (m, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.66 (s, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
159		1.40	316.16	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.20 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.38 (dd, *J*=8.55, 3.36 Hz, 1 H), 7.32 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.18 (t, *J*=8.85 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 3.55 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.68 (t, *J*=7.32 Hz, 3 H), 2.02 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 1.47 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H)

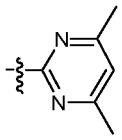
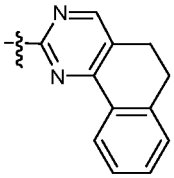
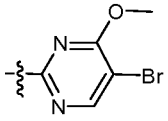
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
160		0.83	260.27	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.89 (1 H, br. s.), 8.80 (1 H, d, *J*=5.79 Hz), 7.53 (1 H, br. s.), 3.91 (1 H, d, *J*=10.83 Hz), 3.60 (1 H, d, *J*=10.83 Hz), 3.16 - 3.25 (1 H, m), 3.02 - 3.12 (1 H, m), 2.68 - 2.99 (4 H, m), 1.94 - 2.17 (2 H, m), 1.53 - 1.83 (3 H, m)
161		1.55	328.21	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d4*) δ ppm 8.35 (1 H, s), 4.01 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.20 - 3.27 (1 H, m), 3.05 - 3.13 (1 H, m), 2.69 - 2.99 (4 H, m), 2.34 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.01 - 2.22 (2 H, m), 1.51 - 1.83 (3 H, m)
162		1.85	354.25	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 11.75 - 12.09 (m, *J*=14.95 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=7.93 Hz, 2 H), 7.38 - 7.54 (m, *J*=10.99 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H), 6.13 (s, 1 H), 3.76 - 3.83 (m, 4 H), 3.74 (s, 1 H), 3.38 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 2.98 (s, 1 H), 2.82 (s, 2 H), 2.62 - 2.71 (m, 2 H), 2.00 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.50 (s, 1 H)

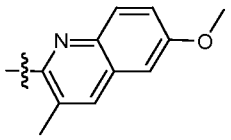
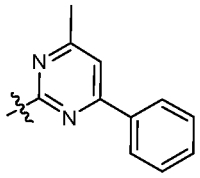
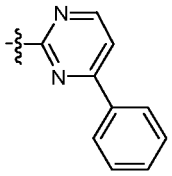
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
163		2.09	366.17	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.54 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 2 H), 3.82 (s, 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.64 - 2.70 (m, 2 H), 1.99 - 2.05 (m, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)
164		2.12	366.17	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.54 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.85 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 2.03 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.59 (d, *J*=5.80 Hz, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
165		1.24	298.16	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.07 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=7.63 Hz, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 2 H), 6.99 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.79 (s, 2 H), 2.67 (t, *J*=6.87 Hz, 2 H), 2.02 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 1 H)

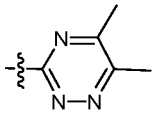
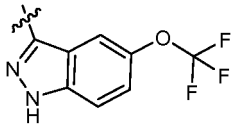
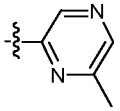
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
166		1.16	366.30	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.53 (1 H, d, *J*=5.19 Hz), 8.02 - 8.15 (2 H, m), 7.39 (1 H, d, *J*=5.19 Hz), 7.01 - 7.11 (2 H, m), 4.06 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.74 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.28 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 3.13 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 2.73 - 3.02 (4 H, m), 2.07 - 2.25 (2 H, m), 1.54 - 1.86 (3 H, m)
167		1.25	344.40	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.48 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.74 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.26 (1 H, s), 3.14 (1 H, d, *J*=14.65 Hz), 2.76 - 3.02 (4 H, m), 2.59 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 2.09 - 2.23 (2 H, m), 1.57 - 1.89 (3 H, m)
168		1.73	390.20	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 9.27 (1 H, s), 8.14 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 7.93 (1 H, dd, *J*=8.85, 1.83 Hz), 7.78 (1 H, d, *J*=8.85 Hz), 4.11 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.80 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.28 (1 H, s), 3.15 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 2.78 - 3.02 (4 H, m), 2.05 - 2.25 (2 H, m), 1.52 - 1.88 (3 H, m)

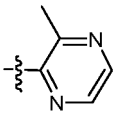
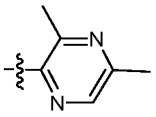
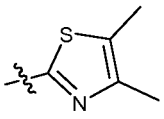
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
169		0.71	260.40	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.73 (1 H, s), 8.59 (2 H, br. s.), 3.86 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.56 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.05 - 3.12 (1 H, m), 2.72 - 2.99 (4 H, m), 2.17 (1 H, br. s.), 2.01 (1 H, br. s.), 1.54 - 1.86 (3 H, m)
170		0.78	290.30	^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.57 (1 H, br. s.), 7.97 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 7.80 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.87 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.54 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.32 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.76 Hz), 2.69 - 3.04 (5 H, m), 2.13 - 2.23 (1 H, m), 2.06 - 2.11 (1 H, m), 1.63 - 1.76 (1 H, m), 1.41 - 1.61 (2 H, m)
171		1.06	368.40	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 3.99 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.68 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.15 - 3.24 (1 H, m), 3.02 - 3.10 (1 H, m), 2.68 - 2.96 (4 H, m), 2.53 (6 H, s), 2.02 - 2.19 (2 H, m), 1.46 - 1.83 (3 H, m)
172		0.89	304.25	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 6.22 (1 H, s), 3.99 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.89 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.15 - 3.25 (1 H, m), 3.00 - 3.11 (1 H, m), 2.67 - 2.97 (4 H, m), 2.32 (3 H, s), 2.00 - 2.19 (2 H, m), 1.42 - 1.83 (3 H, m)

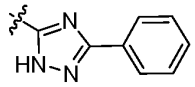
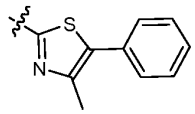
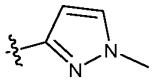
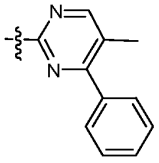
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
173		1.07	371.17	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.57 (s, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 6 H), 7.31 (t, *J*=7.93 Hz, 2 H), 6.87 (dd, *J*=8.24, 2.44 Hz, 2 H), 3.87 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 3.61 (d, *J*=9.77 Hz, 2 H), 3.03 (s, 4 H), 2.75 - 2.84 (m, 4 H), 2.68 (t, *J*=7.63 Hz, 4 H), 2.06 (s, 2 H), 1.93 (s, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 4 H), 1.50 (dd, *J*=9.46, 2.44 Hz, 2 H)
174		1.32	363.44	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.73 - 8.93 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 3.91 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.66 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.05 (s, 2 H), 2.74 - 2.89 (m, 1 H), 2.68 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 2.09 (br. s., 2 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 1.42 - 1.69 (m, 2 H)
175		0.40	274.26	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.36 (1 H, d, *J*=5.04 Hz), 6.82 (1 H, d, *J*=5.04 Hz), 3.98 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 3.03 - 3.10 (1 H, m), 2.70 - 2.96 (4 H, m), 2.41 (3 H, s), 1.98 - 2.22 (2 H, m), 1.44 - 1.87 (3 H, m)

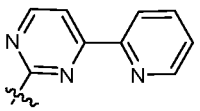
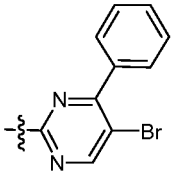
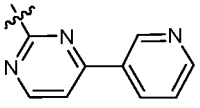
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
176		0.72	288.25	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 6.72 (1 H, s), 3.98 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.18 - 3.24 (1 H, m), 3.02 - 3.12 (1 H, m), 2.65 - 2.96 (4 H, m), 2.36 (6 H, s), 2.02 - 2.21 (2 H, m), 1.45 - 1.83 (3 H, m)
177		2.13	362.28	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.37 (1 H, s), 8.24 (1 H, dd, *J*=7.55, 1.51 Hz), 7.88 (1 H, s), 7.19 - 7.44 (3 H, m), 4.02 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=16.87 Hz), 3.05 - 3.12 (1 H, m), 2.70 - 2.99 (8 H, m), 2.05 - 2.21 (2 H, m), 1.48 - 1.84 (3 H, m)
178		1.31	370.18	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.32 (1 H, s), 3.94 - 4.03 (4 H, m), 3.68 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.15 - 3.26 (1 H, m), 3.01 - 3.12 (1 H, m), 2.68 - 2.96 (4 H, m), 2.01 - 2.16 (2 H, m), 1.51 - 1.84 (3 H, m)

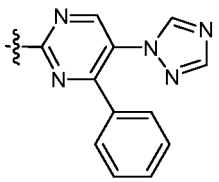
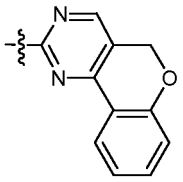
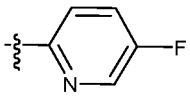
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
179		1.87	353.28	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 7.83 (1 H, s), 7.63 - 7.76 (1 H, m), 7.19 (1 H, dd, *J*=9.00, 2.90 Hz), 7.09 (1 H, d, *J*=2.75 Hz), 3.93 - 4.02 (1 H, m), 3.84 - 3.93 (3 H, m), 3.69 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 3.26 (1 H, d, *J*=14.65 Hz), 3.11 (1 H, d, *J*=14.95 Hz), 2.70 - 3.01 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 2.06 - 2.27 (2 H, m), 1.57 - 1.85 (3 H, m)
180		1.94	350.30	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 7.91 - 8.15 (2 H, m), 7.38 - 7.53 (3 H, m), 7.31 (1 H, s), 4.02 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.17 - 3.26 (1 H, m), 3.02 - 3.14 (1 H, m), 2.66 - 2.98 (4 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.03 - 2.20 (2 H, m), 1.49 - 1.83 (3 H, m)
181		1.17	336.40	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.55 (1 H, d, *J*=5.29 Hz), 8.08 (2 H, dd, *J*=6.67, 2.90 Hz), 7.44 - 7.53 (3 H, m), 7.40 (1 H, d, *J*=5.29 Hz), 4.01 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.70 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.20 - 3.28 (1 H, m), 3.04 - 3.14 (1 H, m), 2.67 - 2.99 (4 H, m), 2.05 - 2.24 (2 H, m), 1.49 - 1.85 (3 H, m)

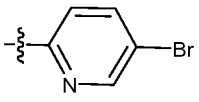
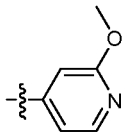
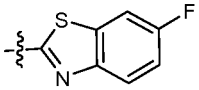
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
182		0.42	289.22	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 4.02 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.23 (1 H, d, *J*=15.36 Hz), 3.03 - 3.13 (1 H, m), 2.69 - 2.98 (4 H, m), 2.54 (3 H, s), 2.48 (3 H, s), 2.01 - 2.21 (2 H, m), 1.41 - 1.85 (3 H, m)
183		1.19	382.19	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.37 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.45 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 3.82 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.48 Hz, 2 H), 1.96 - 2.04 (m, 1 H), 1.91 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 1.55 - 1.63 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H)
184		0.75	274.30	^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.08 (1 H, br. s.), 8.12 (1 H, s), 7.85 (1 H, s), 3.89 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.55 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.28 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.26 Hz), 2.62 - 2.97 (5 H, m), 2.35 (3 H, s), 2.06 - 2.17 (1 H, m, *J*=13.13, 9.82, 3.53, 3.38, 3.38 Hz), 2.04 (1 H, br. s.), 1.59 - 1.73 (1 H, m), 1.37 - 1.57 (2 H, m)

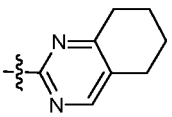
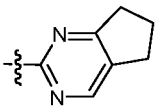
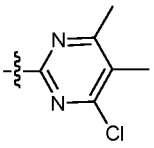
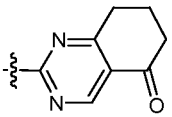
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
185		0.75	274.30	^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.29 (1 H, br. s.), 7.90 (2 H, br. s.), 3.90 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.55 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.35 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.65 - 3.08 (5 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.12 - 2.27 (1 H, m), 2.08 (1 H, br. s.), 1.62 - 1.77 (1 H, m), 1.38 - 1.61 (2 H, m)
186		0.79	288.30	^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.16 (1 H, br. s.), 7.78 (1 H, s), 3.88 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.53 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.34 (1 H, dd, *J*=14.86, 2.01 Hz), 2.64 - 3.07 (5 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 2.14 - 2.25 (1 H, m), 2.04 - 2.11 (1 H, m), 1.68 (1 H, dddd, *J*=13.94, 9.66, 4.53, 4.34 Hz), 1.41 - 1.61 (2 H, m)
187		0.58	293.06	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) d ppm 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.47 - 3.58 (m, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.71 - 2.85 (m, 2 H), 2.65 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.18 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 2.00 (br. s., 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 1 H), 1.57 (dd, *J*=8.24, 2.75 Hz, 3 H)

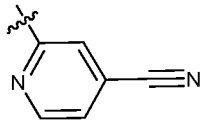
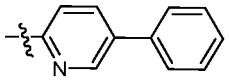
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
188		0.86	325.20	^1H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.07 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=7.63 Hz, 3 H), 3.87 (s, 1 H), 3.55 - 3.70 (m, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.72 - 2.88 (m, 2 H), 2.68 (s, 2 H), 1.98 - 2.10 (m, 1 H), 1.81 - 1.97 (m, 1 H), 1.40 - 1.68 (m, 3 H)
189		1.04	355.24	^1H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.36 - 7.47 (m, 3 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 3.84 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.58 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.71 - 2.87 (m, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 2.04 (br. s., 1 H), 1.83 - 1.98 (m, 1 H), 1.43 - 1.64 (m, 3 H)
190		0.26	262.11	^1H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) d ppm 7.43 (br. s., 1 H), 5.56 - 5.76 (m, 1 H), 3.58 - 3.83 (m, 4 H), 3.37 - 3.52 (m, 1 H), 2.94 (s, 2 H), 2.68 - 2.88 (m, 2 H), 2.60 - 2.68 (m, 2 H), 1.94 (br. s., 2 H), 1.37 - 1.65 (m, 3 H)
191		1.65	350.30	^1H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.43 (1 H, s), 7.58 (2 H, dd, *J*=7.55, 1.76 Hz), 7.39 - 7.52 (3 H, m), 3.96 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.25 (1 H, d, *J*=16.12 Hz), 3.05 - 3.14 (1 H, m), 2.88 - 2.98 (2 H, m), 2.68 - 2.87 (2 H, m), 2.24 (3 H, s), 2.03 - 2.17 (2 H, m), 1.45 - 1.84 (3 H, m)

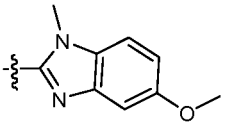
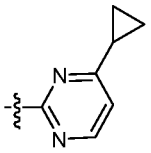
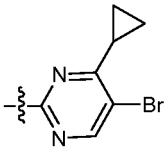
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
192		1.02	337.28	^1H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.64 (2 H, d, *J*=5.29 Hz), 8.40 (1 H, d, *J*=7.81 Hz), 7.86 - 7.97 (1 H, m), 7.80 (1 H, d, *J*=5.04 Hz), 7.47 (1 H, dd, *J*=6.55, 5.04 Hz), 4.03 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.74 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.29 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 3.12 - 3.22 (1 H, m), 2.99 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.78 - 2.92 (2 H, m), 2.03 - 2.26 (2 H, m), 1.45 - 1.88 (3 H, m)
193		NA	NA	^1H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.69 (1 H, s), 7.61 - 7.78 (2 H, m), 7.34 - 7.56 (3 H, m), 3.99 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.68 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.15 - 3.25 (1 H, m), 3.02 - 3.11 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, *J*=7.55 Hz), 2.69 - 2.86 (2 H, m), 2.01 - 2.20 (2 H, m), 1.47 - 1.81 (3 H, m)
194		NA	NA	^1H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.24 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.60 - 8.68 (2 H, m), 8.53 (1 H, dt, *J*=7.99, 1.92 Hz), 7.40 - 7.64 (2 H, m), 4.05 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.76 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.33 - 3.40 (1 H, m), 3.17 - 3.26 (1 H, m), 2.82 - 3.09 (4 H, m), 2.09 - 2.31 (2 H, m), 1.55 - 1.91 (3 H, m)

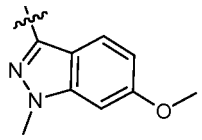
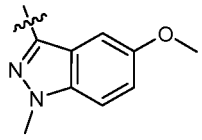
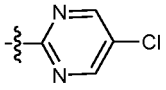
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
195		1.41	403.36	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.65 (1 H, s), 8.40 (1 H, s), 8.17 (1 H, s), 7.25 - 7.47 (5 H, m), 4.04 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.17 - 3.27 (1 H, m), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.63 - 3.00 (4 H, m), 2.00 - 2.22 (2 H, m), 1.48 - 1.87 (3 H, m)
196		1.69	364.36	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.33 (1 H, s), 8.16 (1 H, dd, *J*=7.81, 1.51 Hz), 7.30 - 7.44 (1 H, m), 7.08 (1 H, t, *J*=7.55 Hz), 6.95 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 5.16 (2 H, s), 4.02 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.18 - 3.26 (1 H, m), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.93 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.71 - 2.86 (2 H, m), 2.01 - 2.23 (2 H, m), 1.50 - 1.83 (3 H, m)
197		0.53	277.13	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.76 (s, 1 H), 8.15 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 3.79 (s, 1 H), 3.54 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.92 - 3.00 (m, 3 H), 2.70 - 2.80 (m, 3 H), 2.66 (t, *J*=7.78 Hz, 3 H), 1.97 (s, 1 H), 1.88 (s, 1 H), 1.53 - 1.61 (m, 3 H), 1.41 - 1.49 (m, 1 H)

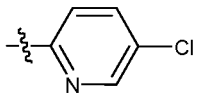
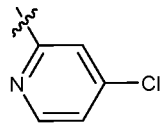
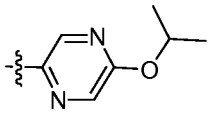
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
198		0.77	337.07	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.76 (br. s., 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 3.81 (br. s., 1 H), 3.56 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 2.85 - 3.10 (m, 2 H), 2.56 - 2.85 (m, 4 H), 1.97 (br. s., 2 H), 1.36 - 1.67 (m, 3 H)
199		0.16	289.19	^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.90 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H), 6.74 - 7.00 (m, 2 H), 3.93 - 4.09 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 1 H), 3.14 - 3.25 (m, 1 H), 3.06 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 2.69 - 2.99 (m, 3 H), 2.07 (br. s., 2 H), 1.74 (d, *J*=8.24 Hz, 3 H), 1.18 (d, *J*=6.41 Hz, 1 H)
200		0.82	332.97	^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.71 (dd, *J*=8.78, 2.76 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J*=8.91, 4.89 Hz, 1 H), 7.17 (td, *J*=9.03, 2.76 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H), 2.97 - 3.13 (m, 2 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.65 Hz, 2 H), 2.02 - 2.12 (m, 1 H), 1.81 - 1.98 (m, 1 H), 1.36 - 1.69 (m, 3 H)

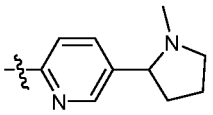
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
201		1.16	314.35	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.20 (1 H, s), 3.96 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.65 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.20 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.91 (2 H, t, *J*=7.43 Hz), 2.71 - 2.84 (4 H, m), 2.66 (2 H, t, *J*=6.04 Hz), 1.98 - 2.21 (2 H, m), 1.43 - 1.94 (7 H, m)
202		0.69	300.29	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.30 (1 H, s), 3.97 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.21 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.74 - 2.97 (8 H, m), 2.11 (4 H, dq, *J*=7.68, 7.51 Hz), 1.39 - 1.85 (3 H, m)
203		1.19	322.25	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 4.00 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d, *J*=14.60 Hz), 3.03 - 3.14 (1 H, m), 2.69 - 2.97 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.26 (3 H, s), 2.03 - 2.17 (2 H, m), 1.51 - 1.84 (3 H, m)
204		0.67	328.28	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.92 (1 H, s), 4.05 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.75 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.24 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 3.06 - 3.17 (1 H, m), 2.75 - 3.03 (6 H, m), 2.56 - 2.68 (2 H, m), 2.13 (4 H, ddd, *J*=12.72, 6.30, 6.17 Hz), 1.54 - 1.84 (3 H, m)

Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
205		0.15	284.10	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.01 (s, 1 H), 8.40 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.94 - 3.02 (m, 3 H), 2.70 - 2.79 (m, 3 H), 2.62 - 2.68 (m, 3 H), 1.99 (s, 1 H), 1.87 (s, 1 H), 1.57 (d, *J*=3.05 Hz, 2 H), 1.56 (s, 1 H), 1.41 - 1.49 (m, 1 H)
206		0.78	366.10	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 12.63 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J*=6.71 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.60 (s, 1 H), 3.03 (s, 2 H), 2.80 (s, 2 H), 2.64 - 2.72 (m, 2 H), 2.05 (s, 1 H), 1.92 (s, 1 H), 1.60 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 1.48 (s, 1 H)
207		0.77	335.17	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.52 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H), 7.47 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 7.36 (t, *J*=7.32 Hz, 1 H), 6.87 (s, 1 H), 3.84 (s, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.72 - 2.81 (m, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 3 H), 1.99 (s, 1 H), 1.90 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.42 - 1.50 (m, 1 H)

Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
208		0.63	342.25	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.30 (s, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 6.69 (dd, *J*=8.55, 2.14 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.66 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.99 - 3.07 (m, 2 H), 2.79 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.68 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.89 (dd, *J*=6.41, 3.36 Hz, 1 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 1.44 - 1.52 (m, 1 H)
209		0.96	300.34	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) d ppm 8.27 (1 H, d, *J*=5.04 Hz), 6.78 (1 H, d, *J*=5.29 Hz), 3.98 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.21 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.64 - 2.99 (4 H, m), 2.02 - 2.17 (2 H, m), 1.92 - 2.05 (1 H, m), 1.54 - 1.82 (3 H, m), 0.92 - 1.11 (4 H, m)
210		1.64	378.23	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) d ppm 8.42 (1 H, s), 3.97 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.20 (1 H, d), 3.06 (1 H, d), 2.63 - 2.97 (4 H, m), 2.35 - 2.50 (1 H, m), 1.99 - 2.16 (2 H, m), 1.50 - 1.83 (3 H, m), 0.98 - 1.24 (4 H, m)

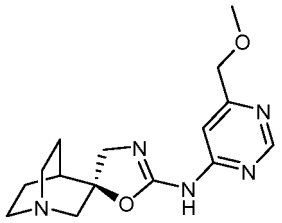
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
211		0.64	342.18	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 7.98 (s, 1 H), 7.46 (t, *J*=7.93 Hz, 1 H), 6.91 (d, *J*=5.49 Hz, 1 H), 6.59 - 6.65 (m, 1 H), 3.82 - 3.88 (m, 6 H), 3.82 (s, 2 H), 3.55 (s, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.67 (d, *J*=6.71 Hz, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.59 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
212		0.63	342.25	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 7.94 (s, 1 H), 7.37 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 7.02 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.82 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.56 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.00 (s, 2 H), 2.78 (s, 2 H), 2.63 - 2.70 (m, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.91 (s, 1 H), 1.58 (s, 2 H), 1.46 (s, 1 H)
213		0.35	294.25	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) d ppm 8.51 (2 H, s), 4.00 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.70 - 2.98 (4 H, m), 2.01 - 2.21 (2 H, m), 1.50 - 1.84 (3 H, m)

Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
214		0.36	293.14	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.80 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.56 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.92 - 3.01 (m, 2 H), 2.70 - 2.79 (m, 2 H), 2.62 - 2.68 (m, 2 H), 1.97 (s, 1 H), 1.87 (s, 1 H), 1.57 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 1.40 - 1.49 (m, 1 H)
215		0.35	293.14	^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.01 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=5.49 Hz, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.57 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 2.93 - 3.01 (m, 3 H), 2.74 - 2.82 (m, 3 H), 2.73 (s, 1 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 3 H), 1.98 (s, 2 H), 1.87 (s, 2 H), 1.53 - 1.62 (m, 3 H), 1.41 - 1.49 (m, 2 H)
216		0.82	318.30	^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.56 (1 H, br. s.), 7.94 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.72 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 5.14 (1 H, spt, *J*=6.13 Hz), 3.85 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.52 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 3.30 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.51 Hz), 2.67 - 3.03 (5 H, m), 2.11 - 2.26 (1 H, m, *J*=13.17, 9.84, 3.65, 3.42, 3.42 Hz), 2.07 (1 H, br. s.), 1.62 - 1.75 (1 H, m), 1.41 - 1.59 (2 H, m), 1.30 (6 H, d, *J*=6.30 Hz)

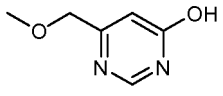
Número de Ejemplo	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
217		0.18	342.19	^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 3.80 (s, 1 H), 3.54 (d, *J*=10.32 Hz, 1 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 2.91 - 3.01 (m, 3 H), 2.75 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H), 2.60 - 2.71 (m, 2 H), 2.19 (q, *J*=8.90 Hz, 1 H), 2.01 - 2.12 (m, 4 H), 1.94 (s, 1 H), 1.83 (d, *J*=15.11 Hz, 2 H), 1.56 (s, 3 H), 1.43 (s, 1 H)

Ejemplo 218

(R)-N-(6-(Metoximetil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



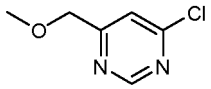
Etapa A: 6-(Metoximetil)pirimidin-4-ol



A una solución de 4-metoxi-3-oxobutanoato de metilo (3.54 mL, 26.5 mmoles) en metanol (30 ml) se le añadió acetato de formamidina (3.07 g, 29.2 mmoles) y metóxido de sodio (13 mL, 58.4 mmoles). La mezcla se calentó después a reflujo durante 18 horas y se enfrió a la temperatura

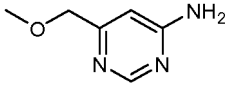
ambiente, luego se concentró. El residuo se recogió en agua y el pH se ajustó a 7 con HCl 1N. La mezcla acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y concentraron para dar 6-(metoximetil)pirimidin-4-ol (1.38 g, 9.85 mmoles, 37.1% de rendimiento). MS (LC/MS) R.T. =0.19; $[M+H]^+$ = 141.20.

Etapa B: 4-Cloro-6-(metoximetil)pirimidina



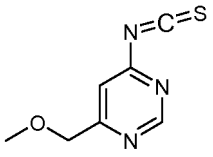
6-(Metoximetil)pirimidin-4-ol (1.38 g, 9.85 mmoles) se recogió en diclorometano (14 ml) y se añadió a temperatura ambiente oxicloruro de fósforo (9 mL, 97 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo se recogió en agua helada y el pH se ajustó a 7 con hidróxido de sodio 1N. La mezcla se extrajo con cloroformo y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (5-10% de acetato de etilo/cloroformo) para dar 4-cloro-6-(metoximetil)pirimidina (1.2 g, 7.57 mmoles, 77% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido, que se solidificó después de reposo. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.88 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 7.52 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 4.53 (2 H, s), 3.50 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. = 0.98; $[M+H]^+$ = 159.10.

Etapa C: 6-(Metoximetil)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 4-cloro-6-(metoximetil)pirimidina (1.2 g, 7.57 mmoles) e hidróxido de amonio (20 ml) se calentó en un tubo sellado durante 3 horas. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se trituró con éter para dar 6-(metoximetil)pirimidin-4-amina (0.50 g, 3.59 mmoles, 48% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.47 (1 H, s), 6.55 (1 H, s), 5.12 (2 H, br. s.), 4.38 (2 H, s), 3.45 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. = 0.42; $[M+H]^+$ = 140.20.

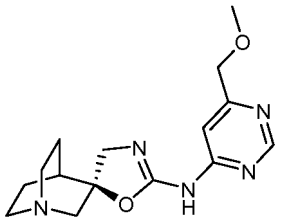
Etapa D: 4-Isotiocianato-6-(metoximetil)pirimidina



A una solución anaranjado brillante de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.84 g, 3.59 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió (6-(metoximetil)pirimidin-4-amina (0.5 g, 3.59 mmoles). La solución anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se purificó mediante cromatografía en columna (0-40% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4-isotiocianato-6-(metoximetil)pirimidina (0.32 g, 1.77 mmoles, 49% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400

MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.91 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.19 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 4.52 (2 H, s), 3.49 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T.= 1.39; $[M+H]^+$ = 182.10.

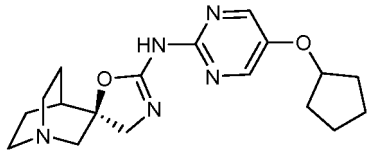
Etapa E: (R)-N-(6-(Metoximetil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



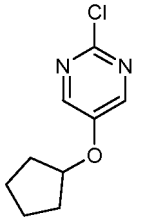
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.39 g, 1.71 mmoles) en dimetilformamida se le añadió carbonato de cesio (1.39 g, 4.8 mmoles) y 4-isotiocianato-6-(metoximetil)pirimidina (0.31 g, 1.71 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.80 mL, 5.13 mmoles) y la mezcla se agitó durante la noche y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (5-25% de 9:1 metanol/hidróxido de amonio en acetato de etilo) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.65 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 6.92 (1 H, br. s.), 4.40 (3 H, s), 4.03 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.72 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.44 (2 H, s), 3.18-3.26 (1 H, m), 3.06-3.13 (1 H, m), 2.69-2.96 (4 H, m), 1.94-2.19 (2 H, m), 1.45-1.86 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.76; $[M+H]^+$ = 304.30.

Ejemplo 219

(R)-N-(5-(Ciclopentiloxi)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

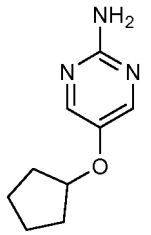


Etapa A: 2-Cloro-5-(ciclopentiloxi)pirimidina



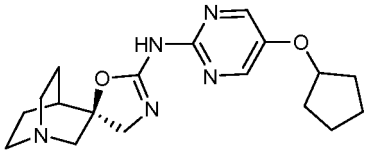
Una mezcla de 2-cloropirimidin-5-ol (1 g, 7.66 mmoles), clorociclopentano (2.39 mL, 22.98 mmoles) y carbonato de potasio (3.18 g, 22.98 mmoles) en N,N-dimetilformamida se calentó a 65°C durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-25% de acetato de etilo/hexanos) para dar 2-cloro-5-(ciclopentiloxi)pirimidina (831 mg, 4.18 mmoles, 54.6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (LC/MS) R.T. = 2.32; $[M+H]^+$ = 199.23.

Etapa B: 5-(Ciclopentiloxi)pirimidin-2-amina



5-(Ciclopentiloxi)pirimidin-2-amina se preparó a partir de 2-cloro-5-(ciclopentiloxi)pirimidina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 218, etapa C.** ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.99 (2 H, s), 6.18 (2 H, s), 4.54-4.75 (1 H, m), 1.30-1.91 (8 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.47; $[M+H]^+$ = 180.24.

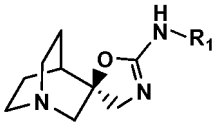
Etapa C: (R)-N-(5-(Ciclopentiloxi)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

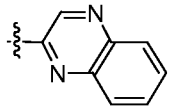
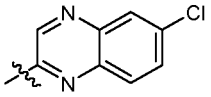
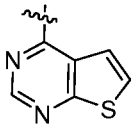


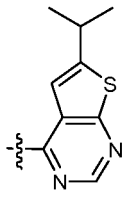
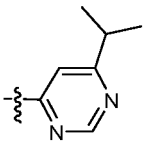
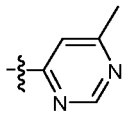
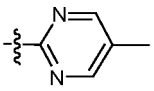
(R)-N-(5-(Ciclopentiloxi)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 5-(ciclopentiloxi)pirimidin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B.** ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.24 (2 H, s), 4.76-4.86 (1 H, m), 3.98 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.33 (1 H, d), 3.20 (1 H, d), 2.77-3.08 (4 H, m), 2.04-2.26 (2 H, m), 1.49-2.03 (11 H, m). MS (LC/MS) R.T. =1.56; $[M+H]^+$ = 344.32.

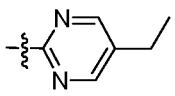
Los compuestos de la tabla 5 se sintetizaron de acuerdo con el método del ejemplo 218 usando los cloruros disponibles comercialmente adecuados como en el **Ejemplo 218, etapa C.**

Tabla 4



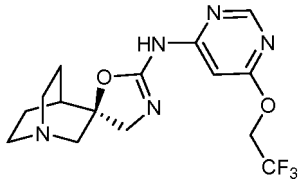
Ejemplo Número	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^1H RMN
220		0.99	310.30	^1H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.82 (1 H, br. s.), 8.62 (1 H, s), 7.95 (1 H, dd, *J*=8.18, 1.13 Hz), 7.72 (1 H, dd, *J*=8.18, 1.13 Hz), 7.58 - 7.64 (1 H, m, *J*=7.62, 7.62, 7.05, 1.39 Hz), 7.51 (1 H, ddd, *J*=7.68, 7.05, 1.26 Hz), 4.05 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.70 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.39 (1 H, dd, *J*=14.86, 1.51 Hz), 2.72 - 3.06 (5 H, m), 2.12 - 2.26 (2 H, m), 1.69 - 1.80 (1 H, m), 1.45 - 1.64 (2 H, m). M.P. 212-5 °C.
221		1.32	180.09	^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.31 (1 H, s), 7.80 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 7.55 (1 H, dd, *J*=8.81, 2.52 Hz), 7.50 (1 H, d, *J*=9.06 Hz), 7.13 (2 H, s)
222		0.90	316.30	^1H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.60 (s, 1 H), 7.60 (d, *J*=6.04 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 4.04 - 4.17 (m, 1 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.23 - 3.26 (m, 1 H), 3.07 - 3.19 (m, 1 H), 2.88 - 3.01 (m, 2 H), 2.75 - 2.88 (m, 2 H), 2.08 - 2.27 (m, 2 H), 1.56 - 1.86 (m, 3 H)

Ejemplo Número	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
223		2.28	358.20	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.52 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 4.03 - 4.09 (1 H, m), 3.76 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.16 - 3.27 (2 H, m), 3.06 - 3.14 (1 H, m), 2.68 - 3.01 (4 H, m), 2.01 - 2.23 (2 H, m), 1.54 - 1.82 (3 H, m), 1.37 (6 H, d, *J*=6.80 Hz)
224		0.86	302.24	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.63 (1 H, s), 6.73 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.72 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 3.01 - 3.13 (1 H, m), 2.68 - 2.97 (5 H, m), 1.98 - 2.16 (2 H, m), 1.51 - 1.82 (3 H, m), 1.24 (6 H, d, *J*=7.05 Hz)
225		0.25	274.19	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.60 (1 H, s), 6.71 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.71 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.17 - 3.24 (1 H, m), 3.04 - 3.13 (1 H, m), 2.65 - 3.02 (4 H, m), 2.37 (3 H, s), 1.99 - 2.20 (2 H, m), 1.32 - 1.88 (3 H, m)
226		0.37	274.26	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.38 (2 H, s), 3.97 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.16 - 3.25 (1 H, m), 3.02 - 3.13 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, *J*=7.55 Hz), 2.73 - 2.86 (2 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.03 - 2.16 (2 H, m), 1.45 - 1.86 (3 H, m)

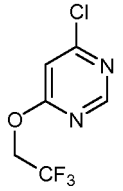
Ejemplo Número	R_1	LCMS RT (min)	Ión LCMS $[M+H]^+$	^{1}H RMN
227		0.96	288.31	^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*)δ ppm 8.41 (2 H, s), 3.98 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.17 - 3.25 (1 H, m), 3.02 - 3.13 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, *J*=7.43 Hz), 2.72 - 2.87 (2 H, m), 2.57 (2 H, q, *J*=7.55 Hz), 2.01 - 2.23 (2 H, m), 1.48 - 1.84 (3 H, m), 1.22 (3 H, t, *J*=7.68 Hz)

Ejemplo 228

(R)-N-(6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



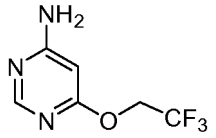
Etapa A: 4-Cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina



Una solución de 2,2,2-trifluoroetanol (2.61 g, 26.10 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió por goteo a una suspensión de hidruro de sodio (1.31 g, 32.60 mmoles) en tetrahidrofurano (48 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió a 0°C una solución de 4,6-dicloropirimidina (3.6 g, 24.16 mmoles) en tetrahidrofurano

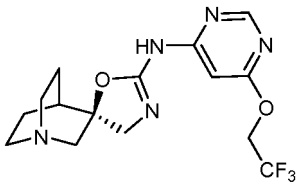
(12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo orgánico se purificó mediante cromatografía en columna (10-40% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina (2.0 g, 2.41 mmoles, 38.9% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (LC/MS) R.T. = 2.78; $[M+H]^+$ = 213.12.

Etapa B: 6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina



6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina se preparó a partir de 4-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidina siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 218, etapa C**. MS (LC/MS) R.T. = 1.16; $[M+H]^+$ = 194.07.

Etapa C: (R)-N-(6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

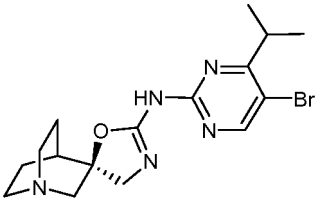


(R)-N-(6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se

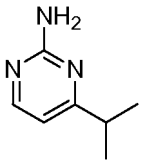
preparó a partir de 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 23, etapas A-B. ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.30 (1 H, br. s.), 8.39 (1 H, s), 6.38 (1 H, br. s.), 4.59-4.84 (2 H, m), 3.94 (1 H, d, *J*=9.32 Hz),3.59 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.33 (1 H, d, *J*=16.62 Hz), 2.61-3.01 (5 H, m), 1.97-2.25 (2 H, m), 1.37-1.81 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.42; $[M+H]^+$ = 358.33.

Ejemplo 229

(R)-N-(5-Bromo-4-isopropilpirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



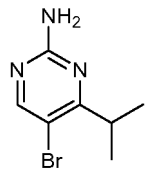
Etapa A: 4-Isopropilpirimidin-2-amina



4-Isopropilpirimidin-2-amina se preparó a partir de 2-cloro-4-isopropilpirimidina siguiendo el procedimiento general para el ejemplo 218, etapa C. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.10 (1 H, d, *J*=5.04 Hz), 6.45 (3 H, d, *J*=5.04 Hz), 2.59-2.80 (1 H, m), 1.15 (6 H, d, *J*=7.05 Hz). MS (LC/MS) R.T. =0.76;

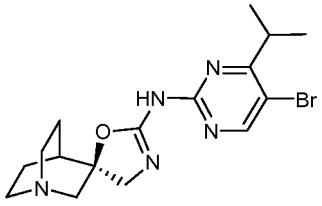
$[M+H]^+$ = 138.12.

Etapa B: 5-Bromo-4-isopropilpirimidin-2-amina



N-Bromosuccinimida (0.5 g, 2.8 mmoles) se añadió a una solución de 4-isopropilpirimidin-2-amina (0.39 g, 2.81 mmoles) en cloroformo. La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (3-10% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio en cloroformo) para dar 5-bromo-4-isopropilpirimidin-2-amina (0.69 g, 3.18 mmoles, 113%) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.21 (1 H, s), 6.75 (2 H, s), 3.10-3.23 (1 H, m), 1.14 (6 H, d, *J*=6.80 Hz). MS (LC/MS) R.T. = 2.58; $[M]^+$ = 216.09.

Etapa C: (R)-N-(5-Bromo-4-isopropilpirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

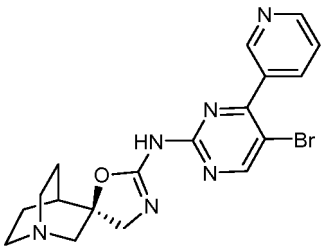


(R)-N-(5-Bromo-4-isopropilpirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 5-bromo-4-isopropilpirimidin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B.** ^{1}H

RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.49 (1 H, s), 4.02 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.72 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.34-3.44 (1 H, m), 3.23 (1 H, s), 3.06-3.15 (1 H, m), 2.95 (2 H, t, *J*=7.55 Hz), 2.75-2.89 (2 H, m), 2.00-2.21 (2 H, m), 1.52-1.83 (3 H, m), 1.24 (6 H, d, *J*=6.80 Hz). MS (LC/MS) R.T. = 1.84; $[M+H]^+$ = 382.24.

Ejemplo 230

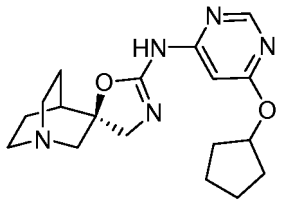
(R)-N-(5-Bromo-4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



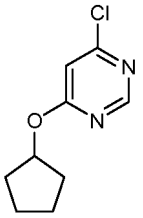
(R)-N-(5-Bromo-4-(piridin-3-il)pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-(piridin-3-il)pirimidin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 229, etapas B-C**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.92 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.73 (1 H, s), 8.64 (1 H, dd, *J*=4.91, 1.64 Hz), 8.23 (1 H, dt, *J*=8.06, 1.89 Hz), 7.56 (1 H, dd, *J*=7.93, 4.91 Hz), 4.00 (1 H, d, *J*=10.07 Hz),3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.22 (1 H, d), 3.07 (1 H, d), 2.60-2.99 (4 H, m), 2.00-2.21 (2 H, m), 1.50-1.83 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. =0.76; $[M+H]^+$ = 416.30.

Ejemplo 231

(R)-N-(6-(Ciclopentiloxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



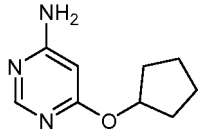
Etapa A: 4-Cloro-6-(ciclopentiloxi)pirimidina



Una solución de ciclopentanol (2.25 g, 26.1 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió por goteo a una suspensión de hidruro de sodio (1.31 g, 32.6 mmoles) en tetrahidrofurano (48 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y se añadió a 0°C una solución de 4,6-dicloropirimidina (3.6 g, 24.16 mmoles) en tetrahidrofurano (12 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo anaranjado se purificó mediante cromatografía en columna (10-40% de acetato de etilo/hexanos). Para dar 4-cloro-6-(ciclopentiloxi)pirimidina como un aceite amarillo pálido.

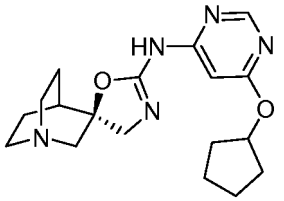
Este material se usó directamente para la siguiente reacción.

Etapa B: 6-(Ciclopentiloxi)pirimidin-4-amina



6-(Ciclopentiloxi)pirimidin-4-amina se preparó a partir de 4-cloro-6-(ciclopentiloxi)pirimidina siguiendo el procedimiento general del **Ejemplo 218, etapa C**. MS (LC/MS) R.T. = 1.64; $[M+H]^+$ = 180.22.

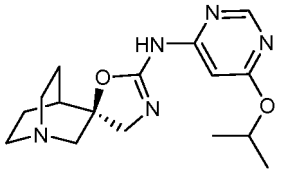
Etapa C: (R)-N-(6-(Ciclopentiloxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6-(Ciclopentiloxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 6-(ciclopentiloxi)pirimidin-4-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, etapas A-B**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.37 (1 H, s), 6.16 (1 H, br. s.), 5.27 (1 H, br. s.), 3.98 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.15-3.24 (1 H, m), 3.02-3.12 (1 H, m), 2.71-2.97 (4 H, m), 2.01-2.14 (2 H, m), 1.87-2.00 (3 H, m),1.49-1.84 (8 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.96; $[M+H]^+$ = 344.34.

Ejemplo 232

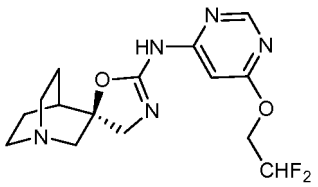
(R)-N-(6-Isopropoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6-Isopropoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4,6-dicloropirimidina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 231, etapas A-C**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d$_4$*) δ ppm 8.37 (1 H, s), 6.13 (1 H, br. s.), 5.09-5.30 (1 H, m), 3.98 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.67 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.13-3.24 (1 H, m), 3.01-3.09 (1 H, m), 2.68-2.98 (4 H, m), 1.98-2.17 (2 H, m), 1.49-1.83 (3 H, m), 1.30 (6 H, d, *J*=6.04 Hz). MS (LC/MS) R.T. = 1.36; $[M+H]^+$ = 318.24.

Ejemplo 233

(R)-N-(6-(2,2-Difluoroetoxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

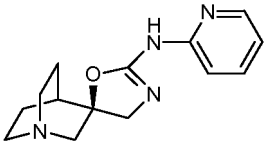


(R)-N-(6-(2,2-Difluoroetoxi)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4,6-dicloropirimidina

siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 231, etapas A-C. P.F. 83-8°C. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.42 (1 H, s), 5.93-6.37 (2 H, m), 4.52 (2 H, td, *J*=13.98, 3.78 Hz), 3.99 (1 H, d, *J*=10.32 Hz),3.68 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.19 (1 H, d),3.07 (1 H, d), 2.67-2.97 (4 H, m), 1.99-2.19 (2 H, m), 1.51-1.82 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.99; $[M+H]^+$ = 340.26.

Ejemplo 234

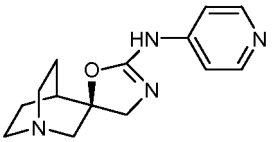
(R)-N-(Piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(Piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de (R)-N-(6-bromopiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (del ejemplo 155) de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 19, etapa C. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD-d_4*) δ ppm 8.26 (d, *J*=4.88 Hz, 1 H), 7.58-7.74 (m, 1 H), 6.85-7.02 (m, 2 H), 4.00 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.70 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H9, 3.26-3.35 (m, 1 H), 3.14-3.21 (m, 1 H), 3.02 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 2.84-2.97 (m, 2 H), 2.11-2.25 (m, 2 H), 1.58-1.92 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.30; $[M+H]^+$ = 259.16.

Ejemplo 235

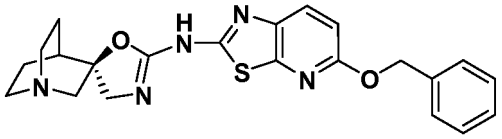
(R)-N-(Piridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



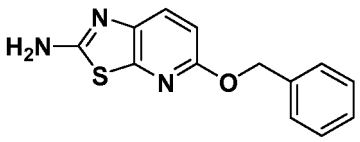
(R)-N-(Piridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de (R)-N-(2-bromopiridin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (del ejemplo 154) de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19, etapa C**. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD-d*$_4$) δ ppm 8.31 (d, *J*=6.41 Hz, 2 H), 7.39 (d, *J*=3.97 Hz, 2 H), 4.01 (d, *J*=12.21 Hz, 1 H), 3.70 (d, *J*=11.90 Hz, 1 H),3.37 (s, 1 H), 3.29 (s, 1 H), 3.18 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 3.15 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H), 2.86-3.09 (m, 3 H), 2.02-2.20 (m, 1 H), 1.59-1.88 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.22; $[M+H]^+$ = 259.16.

Ejemplo 236

(R)-N-(5-(Benciloxi)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: 5-(Benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

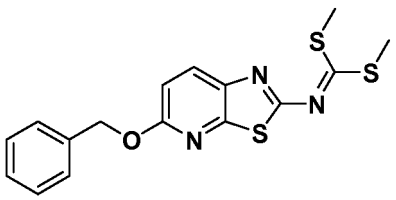


Tiocianato de potasio (12.42 g, 128 mmoles) se suspendió en ácido acético (45.0 mL) y se enfrió a 0°C. Se

añadió 6-(benciloxi)piridin-3-amina (3.2 g, 15.98 mmoles), preparada de acuerdo con WO2006/044707. Se añadió por goteo durante 30 minutos bromuro (2.55 mL, 49.5 mmoles) en ácido acético (15 mL), tiempo durante el cual la mezcla de reacción se volvió muy espesa. Se dejó calentar a la temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche.

Se añadió agua (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C y se filtró caliente. El filtrado se guardó y la torta de filtro se regresó al matraz de reacción, al cual se le añadieron 40 ml adicionales de HOAc. La mezcla se calentó de nuevo a 90°C y se filtró caliente. Los filtrados combinados se enfriaron en un baño de hielo y se añadió por goteo NH_4OH hasta pH >8. Se formó un precipitado amarillo que se recogió por filtración. Los sólidos se secaron al vacío durante 1 hora para proporcionar 5-(benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (1.95 g, 7.58 mmoles, 47.4% de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 7.70 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.28 Hz, 2 H) 7.30-7.36 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 5.39 (s, 2 H), 5.14 (br. s., 2 H).

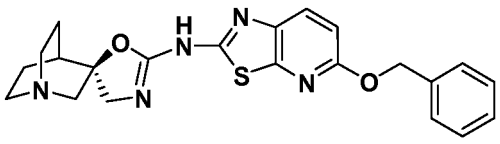
Etapa B: 5-(Benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 5-(benciloxi)tiazolo[5,4-

b]piridin-2-amina (800 mg, 3.11 mmoles) en DMF (3.1 mL) se le añadió hidróxido de sodio 20.0M (0.3 mL, 6.22 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo durante el cual se añadió disulfuro de carbono (0.47 mL, 7.77 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 20.0 M (0.3 mL, 6.22 mmoles) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añadió por goteo yodometano (0.47 mL, 7.46 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora, tiempo después del cual se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-20% de EtOAc/$CHCl_3$) para proporcionar 5-(benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (1.02 g, 91% de rendimiento) como un sólido cristalino amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.02 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=7.28 Hz, 2 H) 7.38-7.45 (m, 2 H) 7.32-7.38 (m, 1 H) 6.89 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 5.46 (s, 2 H) 2.65 (s, 6 H).

Etapa C: (R)-N-(5-(benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

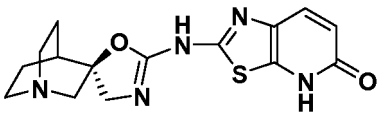


Una mezcla de 5-(benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-

ilcarbonimidoditioato de dimetilo (500 mg, 1.38 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (317 mg, 1.38 mmoles) y carbonato de cesio (1.0 g, 3.07 mmoles) en DMF (7 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-20% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-cloroformo) para dar (R)-N-(5-(benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (390 mg, 67% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.18 (br. s., 1 H) 7.76 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.41 (t, *J*=7.32 Hz, 2 H) 7.32-7.37 (m, 1 H) 5.42 (s, 2 H) 4.02 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 3.68 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H) 3.37-3.44 (m, 1 H) 2.75-3.06 (m, 5 H) 2.13-2.25 (m, 2 H) 1.73-1.82 (m, 1 H) 1.49-1.70 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.69; $[M+H]^+$ = 421.98.

Ejemplo 237

(R)-2-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5(4H)-ona

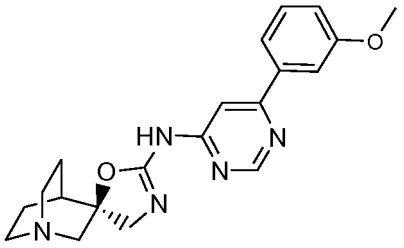


(R)-N-(5-(Benciloxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (390 mg, 0.925

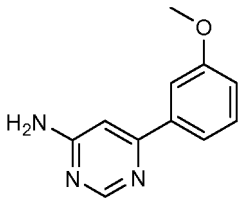
mmoles) se disolvió en TFA y se dejó reaccionar durante 4 horas a temperatura ambiente, tiempo después del cual la LCMS y TLC mostraron que el material de partida se había consumido principalmente. El TFA se removió al vacío y la mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones de producto combinadas se concentraron al vacío y se trituraron con éter para dar (R)-2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)tiazolo[5,4-b]piridin-5(4H)-ona, TFA (164 mg, 0.368 mmoles, 39.8% de rendimiento). P.F. 245 (dec.). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (br. s., 1 H) 9.05 (br. s., 1 H) 7.81 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 6.65 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 3.96 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 3.82 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 3.63-3.78 (m, 2 H) 3.36-3.47 (m, 1 H) 3.16-3.34 (m, 3 H) 2.43 (br. s., 1 H) 2.16 (br. s., 1 H) 1.76-2.07 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.50; $[M+H]^+$ = 332.15.

Ejemplo 238

(R)-N-(6-(3-Metoxifenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



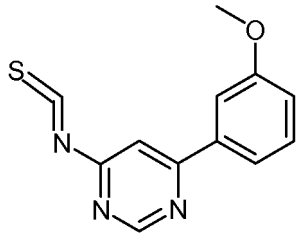
Etapa A: 6-(3-Metoxifenil)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (0.324 g,

2.5 mmoles), ácido 3-metoxifenilborónico (0.475 g, 3.13 mmoles), Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0.035 g, 0.050 mmoles) se suspendió en DME/EtOH/agua (15:2:3 mL), se calentó en el sintetizador de microondas a 125°C durante 20 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-60% de acetato de etilo-hexanos) para dar 6-(3-metoxifenil)pirimidin-4-amina (0.35 g, 1.74 mmoles, 70% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS R.T. = 1.28; $[M+H]^+$ = 201.98.

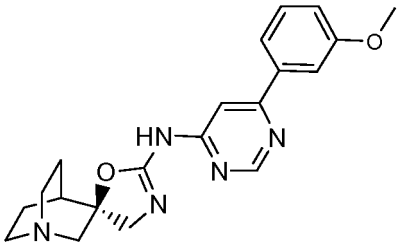
Etapa B: 4-Isotiocianato-6-(3-metoxifenil)pirimidina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.970 g, 4.17 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió 6-(3-metoxifenil)pirimidin-4-amina (0.7 g, 3.48 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como un pico principal. La solución anaranjado profundo se concentró y el residuo restante se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de acetato de etilo-hexanos) para dar 4-isotiocianato-

6-(3-metoxifenil)pirimidina (0.39 g, 4.31 mmoles, 46% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS R.T. = 2.91; $[M+H]^+$ = 244.03.

Etapa C: (R)-N-(6-(3-Metoxifenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

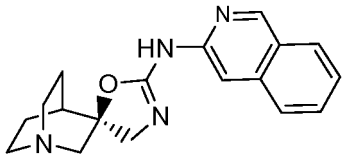


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.363 g, 1.583 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (1.289 g, 3.96 mmoles) y 4-isotiocianato-6-(3-metoxifenil)pirimidina. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-dimetilformamida (20 mL) se le añadió $CsCO_3$ (1.289 g, 3.96 mmoles) y 4-isotiocianato-6-(3-metoxifenil)pirimidina. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.740 mL, 4.75 mmoles) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar (R)-N-(6-metoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.294 g, 0.788 mmoles, 50% de rendimiento) como un sólido amarillo

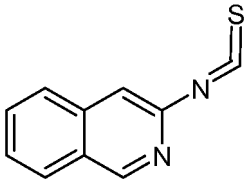
pálido. P.F. 80-5°C. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.77 (1 H, s), 7.47-7.58 (2 H, m), 7.39 (1 H, t), 7.20 (1 H, br. s.), 7.04 (1 H, dd), 4.05 (1 H, d), 3.85 (3 H, s), 3.74 (1 H, d), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.71-3.00 (4 H, m), 2.03-2.22 (2 H, m), 1.53-1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.58; $[M+H]^+$ = 366.15.

Ejemplo 239

(R)-N-(Isoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



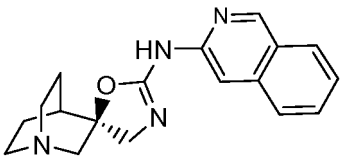
Etapa A: 3-Isotiocianatoisoquinolina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.805 g, 3.47 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió isoquinolin-3-amina (0.5 g, 3.47 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como un pico principal. La solución anaranjado oscuro se concentró y se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo-hexanos) para dar 4-isotiocianato-6-(3-metoxifenil)pirimidina

(0.55 g, 2.96 mmoles, 85% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS R.T. = 2.47; $[M+H]^+$ = 187.23.

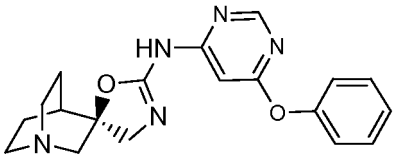
Etapa B: (R)-N-(Isoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



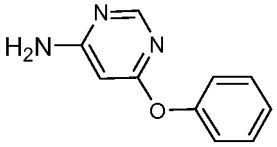
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.2 g, 0.873 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (0.711 g, 2.182 mmoles) y 3-isotiocianatoisoquinolina (0.163 g, 0.873 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.408 mL, 2.62 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-acetato de etilo) para dar (R)-N-(isoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.16 g, 0.508 mmoles, 58% de rendimiento) como un sólido blanquecino. P.F. 196-200°C. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.00 (1 H, s), 7.92 (1 H, d), 7.71 (1 H, d), 7.59 (1 H, t), 7.20-7.45 (2 H, m), 3.96 (1 H, d), 3.65 (1 H, d), 3.22 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.66-3.00 (4 H, m),2.05-2.23 (2 H, m), 1.50-1.86 (3 H, m). R.T. = 1.37; $[M+H]^+$ = 309.31.

Ejemplo 240

(R)-N-(6-Fenoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

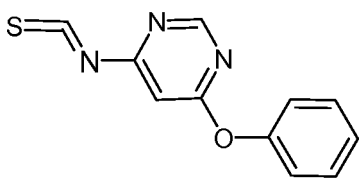


Etapa A: 6-Fenoxipirimidin-4-amina



Se añadió 6-Cloropirimidin-4-amina (3.00 g, 23.14 mmoles) a una solución de sodio (0.197 g, 8.57 mmoles) en fenol (11.29 g, 120 mmoles) a 55°C. La mezcla se calentó a 140°C durante 2 horas, y después se mantuvo a la temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se vertió en NaOH acuoso al 32% en hielo/agua manteniendo la temperatura de la mezcla debajo de 20°C. La mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto orgánico se secó sobre cloruro de calcio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-20% de acetato de etilo en hexanos) para dar 6-fenoxipirimidin-4-amina (0.6 g, 3.21 mmoles, 75% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS R.T. = 1.37; $[M+H]^+$ = 197.95.

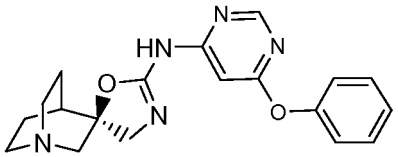
Etapa B: 4-Isotiocianato-6-fenoxipirimidina



Una mezcla de 6-fenoxipirimidin-4-amina (0.288 g,

1.538 mmoles) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.357 g, 1.538 mmoles) en DCM se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla anaranjado pálido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-35% de acetato de etilo-hexanos) para dar 4-isotiocianato-6-fenoxipirimidina (0.55 g, 2.96 mmoles, 85% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS R.T. = 2.78; $[M+H]^+$ = 229.94.

Etapa C: (R)-N-(6-Fenoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

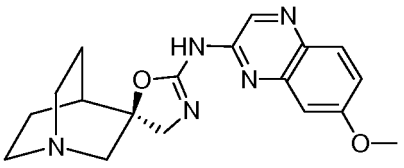


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.170 g, 0.742 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.604 g, 1.854 mmoles) y 4-isotiocianato-6-fenoxipirimidina (0.17 g, 0.742 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.347 mL, 2.225 mmoles) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar (R)-N-(6-fenoxipirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.21 g, 0.72 mmoles, 48.2% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (500

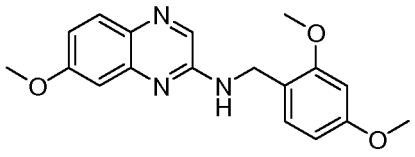
MHz, *MeOD*) δ ppm 8.43 (1 H, s), 7.47 (2 H, t), 7.30 (1 H, t), 7.16 (2 H, d), 6.21 (1 H, br. s.), 4.03 (1 H, d), 3.72 (1 H, d), 3.22 (1 H, d), 3.11 (1 H, d), 2.73-2.99 (4 H, m), 2.00-2.18 (2 H, m), 1.54-1.88 (3 H, m). LCMS R.T. = 1.46; $[M+H]^+$ = 352.19.

Ejemplo 241

(R)-N-(7-Metoxiquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: N-(2,4-Dimetoxibencil)-7-metoxiquinoxalin-2-amina



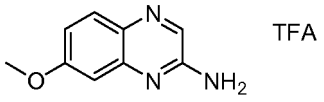
2-Cloro-7-metoxiquinoxalina (0.51 g, 2.62 mmoles), preparada de acuerdo con *J. Chem. Soc. Perk Trans. 1*, **2001**, 978-984 y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1.181 mL, 7.86 mmoles) se sometieron a microondas en DMSO (2.5 mL) durante 30 minutos a 150°C. Esto se diluyó en 150 mL de EtOAc y se extrajo tres veces con 100 mL de salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 90 g con 20 a 80% de EtOAc en hexano, 50 minuto, a 40 mL/min para dar N-(2,4-

dimetoxibencil)-7-metoxiquinoxalin-2-amina (795 mg, 2.443 mmoles, 93% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.00 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 7.29 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.05 (1 H, d, *J*=2.77 Hz), 6.97 (1 H, dd, *J*=9.06, 2.77 Hz), 6.47 (1 H, d, *J*=2.27 Hz), 6.43 (1 H, dd, *J*=8.18, 2.39 Hz), 5.22 (1 H, t, *J*=5.29 Hz), 4.63 (2 H, d, *J*=5.54 Hz), 3.91 (3 H, s), 3.83 (3 H, s), 3.78 (3 H, s).

LCMS: RT = 1.91 min, MH+ = 326.15.

Etapa B: 2,2,2-trifluoroacetato de 7-metoxiquinoxalin-2-amina



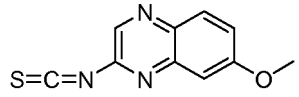
N-(2,4-Dimetoxibencil)-7-metoxiquinoxalin-2-amina (0.79 g, 2.428 mmoles) se agitó en TFA (10 mL, 130 mmoles)/CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se retiraron en el evaporador giratorio. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL) al residuo rojo, el cual precipitó un sólido amarillo. La mezcla se extrajo extensamente con DCM. La capa orgánica se concentró y se secó al vacío para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 7-metoxiquinoxalin-2-amina (0.70 g, 2.4 mmoles, 99% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.10 (1 H, s), 7.63 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 6.95 (1 H, dd, *J*=9.06, 2.77 Hz), 6.89 (1

H, d, *J*=2.77 Hz), 6.85 (2 H, br. s.), 3.84 (3 H, s).

LCMS: RT = 1.04 min, MH+ = 176.14.

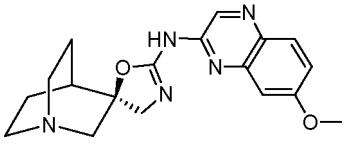
Etapa C: 2-Isotiocianato-7-meoxiquinoxalina



Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 7-metoxiquinoxalin-2-amina (578 mg, 2 mmoles), trietilamina (335 µL, 2,400 mmoles) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (557 mg, 2,400 mmoles) se agitó en 5 mL de DCM durante 24 horas. La reacción se diluyó directamente en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 0 a 25% de EtOAc en hexano, 25 min, a 35 mL/min para dar 2-isotiocianato-7-metoxiquinoxalina (84 mg, 0.387 mmoles, 19% de rendimiento).

LCMS: RT = 2.49 min, MH+ = 218.06.

Etapa D: (R)-N-(7-Metoxiquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxaol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



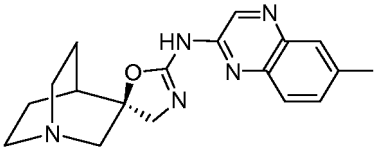
(R)-N-(7-Metoxiquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 23, etapa B. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 1-4% de [9:1 de MeOH/NH4OH] en CHCl3, 50 min, dio 24 mg (17% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.73 (1 H, br. s.), 8.45 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, J=9.07 Hz), 7.12 (1 H, dd, J=9.06, 2.77 Hz), 7.03 (1 H, d, J=2.52 Hz), 4.02 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.90 (3 H, s), 3.67 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.36 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.69-3.06 (5 H, m), 2.10-2.26 (2 H, m), 1.66-1.80 (1 H, m), 1.43-1.63 (2 H, m).

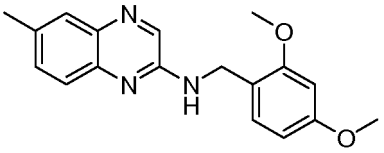
LCMS: RT = 0.835 min, MH- = 338.2, MH+ = 340.1.

Ejemplo 242

(R)-N-(6-Metilquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: N-(2,4-Dimetoxibencil)-6-metilquinoxalin-2-amina



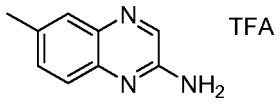
2-Cloro-6-metilquinoxalina (0.51 g, 2.86 mmoles), preparada de acuerdo con *J. Chem. Soc.* **1948**, 1310-1313, y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1.29 mL, 8.57 mmoles) se sometieron a microondas en DMSO (2.5 mL) durante 30 minutos a 150°C. Esto se diluyó en 150 mL de EtOAc y se extrajo tres veces con 100 mL de salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 90 g con 20 a 60% de EtOAc en hexano, 50

minutos, a 40 mL/min para dar N-(2,4-dimetoxibencil)-6-metilquinoxalin-2-amina (848 mg, 2.74 mmoles, 96% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.12 (1 H, s), 7.60 (1 H, s), 7.59 (1 H, d, *J*=5.79 Hz), 7.38 (1 H, dd, *J*=8.56, 1.76 Hz), 7.30 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 6.46 (1 H, d, *J*=2.27 Hz), 6.42 (1 H, dd, *J*=8.18, 2.39 Hz), 5.20 (1 H, t, *J*=5.41 Hz), 4.62 (2 H, d, *J*=5.54 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.77 (3 H, s), 2.46 (3 H, s).

LCMS: RT = 1.93 min, MH+ = 310.20.

Etapa B: 2,2,2-Trifluoroacetato de 6-metilquinoxalin-2-amina



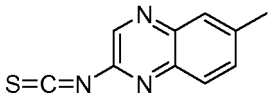
N-(2,4-Dimetoxibencil)-6-metilquinoxalin-2-amina (0.84 g, 2.72 mmoles) se agitó en TFA (10 mL, 130 mmoles)/CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Los solventes se retiraron en el evaporador giratorio. Se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (200 mL) al residuo rojo, el cual se precipitó después como un sólido pardo. La mezcla se extrajo extensamente con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó al vacío para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 6-metilquinoxalin-2-amina (640 mg, 2.343 mmoles, 86% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.24 (1 H, s), 7.55

(1 H, s), 7.34-7.45 (2 H, m), 6.82 (2 H, s), 2.41 (3 H, s).

LCMS: RT = 1.07 min, MH+ = 160.12.

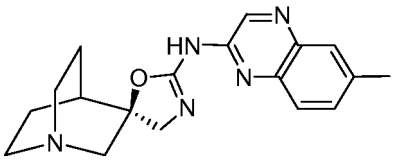
Etapa C: 2-Isotiocianato-6-metilquinoxalina



Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 6-metilquinoxalin-2-amina (546 mg, 2 mmoles), trietilamina (243 mg, 2,400 mmoles) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (557 mg, 2.40 mmoles) se agitó en 5 mL de DCM durante 4 horas. La reacción se eluyó directamente en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 0a 25% de EtOAc en hexano, 25 min, a 35 mL/min para dar 2-isotiocianato-6-metilquinoxalina (153 mg, 0.760 mmoles, 38% de rendimiento).

LCMS: RT = 2.59 min, MH+ = 202.04.

Etapa D: (R)-N-(6-Metilquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



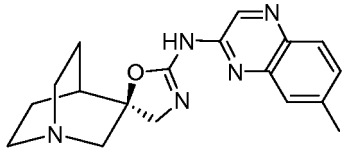
(R)-N-(6-Metilquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 23, etapa B. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 1 a 4% de [9:1 de MeOH/NH_4OH] en $CHCl_3$, 50 min, dio 46 mg (19% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.75 (1 H, br. s.), 8.57 (1 H, s), 7.71 (1 H, s), 7.60 (1 H, d, J=8.56 Hz), 7.42 (1 H, dd, J=8.44, 1.89 Hz), 4.01 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.68 (1 H, d, J=9.32 Hz), 3.38 (1 H, dd, J=14.86, 1.01 Hz), 2.73-3.08 (5 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.16-2.26 (1 H, m), 2.14 (1 H, br. s.), 1.67-1.79 (1 H, m), 1.45-1.65 (2 H, m).

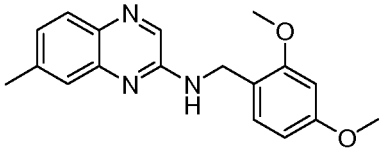
LCMS: RT = 0.838 min, MH- = 322.2, MH+ = 324.2.

Ejemplo 243

(R)-N-(7-Metilquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: N-(2,4-Dimetoxibencil)-7-metilquinoxalin-2-amina



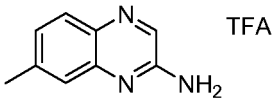
2-Cloro-7-metilquinoxalina (0.51 g,2.86 mmoles), preparada de acuerdo con *J. Chem. Soc.* **1948** 1310-1313, y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (1.29 mL, 8.57 mmoles) se sometieron a microondas en DMSO (2.5 mL) durante 30 minutos a 150°C. Esto se diluyó en 150 mL de EtOAc y se extrajo tres veces con 100 mL de salmuera. El producto crudo se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel

de sílice de 90 g con 20 a 80% de EtOAc en hexano, 50 minutos, a 40 mL/min para dar N-(2,4-dimetoxibencil)-7-metilquinoxalin-2-amina (860 mg, 2.78 mmoles, 97% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.08 (1 H, s), 7.70 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.49 (1 H, s), 7.30 (1 H, d, *J*=8.06 Hz), 7.17 (1 H, dd, *J*=8.31, 2.01 Hz), 6.47 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 6.42 (1 H, dd, *J*=8.31, 2.52 Hz), 5.23 (1 H, t, *J*=5.16 Hz), 4.63 (2 H, d, *J*=5.79 Hz), 3.83 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 2.48 (3 H, s).

LCMS: RT = 1.93 min, MH+ = 310.20.

Etapa B: 2,2,2-trifluoroacetato de 7-metilquinoxalin-2-amina

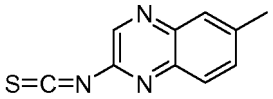


N-(2,4-Dimetoxibencil)-7-metilquinoxalin-2-amina (0.85 g, 2.75 mmoles) se agitó en TFA (10 mL, 130 mmoles)/CH2Cl2 (10 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Los solventes se retiraron en el evaporador giratorio. Se añadió al residuo rojo $NaHCO_3$ acuoso saturado (200 mL), el cual se precipitó después como un sólido rosa. La mezcla se extrajo extensamente con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró y se secó al vacío para dar 2,2,2-trifluoroacetato de 7-metilquinoxalin-2-amina (640 mg, 2.34 mmoles, 85% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.20 81 H, s), 7.64 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.28 (1 H, s), 7.15 (1 H, dd, *J*=8.31, 1.76 Hz), 6.89 (2 H,), 2.42 (3 H, s).

LCMS: RT = 1.07 min, MH+ = 160.12.

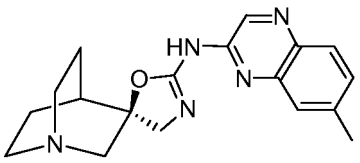
Etapa C: 2-Isotiocianato-6-metilquinoxalina



Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de 7-metilquinoxalin-2-amina (546 mg, 2 mmoles) 78263-058-01, trietilamina (243 mg, 2.40 mmoles) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (557 mg, 2.40 mmoles) se agitó en 5 mL de DCM durante 2 horas. La reacción se eluyó directamente en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 0 a 25% de EtOAc en hexano, 25 minutos, a 35 mL/min para dar 2-isotiocianato-7-metilquinoxalina (185 mg, 0.919 mmoles, 46% de rendimiento).

LCMS: RT = 2.58 min, MH+ = 202.04.

Etapa D: (R)-N-(7-Metilquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(7-Metilquinoxalin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 23, etapa B. La

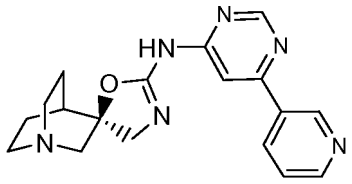
cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 1 a 3% de [9:1 de MeOH/NH4OH] en CHCl3, 50 min, dio 22 mg (7% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.80 (1 H, br. s.), 8.53 (1 H, s), 7.81 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.50 (1 H, s), 7.31 (1 H, dd, *J*=8.56, 1.76 Hz), 4.01 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.66 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.36 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 2.70-3.04 (5 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.15-2.24 (1 H, m), 2.13 (1 H, br. s.), 1.66-1.79 (1 H, m), 1.44-1.63 (2 H, m).

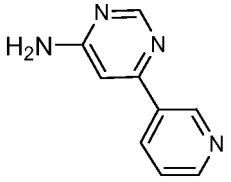
LCMS: RT = 8.67 min, MH- = 322.6, MH+ = 324.1.

Ejemplo 244

(R)-N-(6-(Piridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



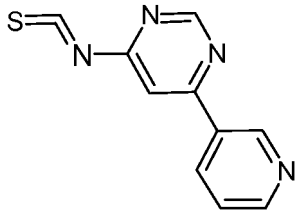
Etapa A: 6-(Piridin-3-il)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (0.324 g, 2.5 mmoles), ácido piridin-3-ilborónico (0.384 g, 3.13 mmoles), Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.035 g, 0.050 mmoles) se suspendió en una mezcla de DME/EtOH/agua. La mezcla se

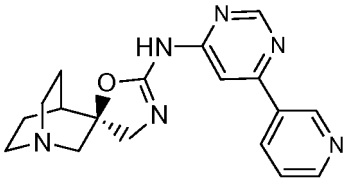
calentó en el sintetizador de microondas a 125°C durante 20 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-60% de acetato de etilo en hexanos, luego 5-25% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar 6-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina (0.17 g, 0.987 mmoles, 40% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS R.T. = 0.31; [M+H]+ = 173.11.

Etapa B: 4-Isotiocianato-6-(piridin-3-il)pirimidina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.682 g, 2.94 mmoles) en diclorometano/N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente se le añadió 6-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina (0.337 g, 1.957 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como el pico principal. La mezcla anaranjado oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1-40% de acetato de etilo-hexanos) para dar 4-isotiocianato-6-metoxipirimidina (0.12 g, 0.56 mmoles, 28.6% de rendimiento) como un aceite anaranjado.

Etapa C: (R)-N-(6-(Piridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

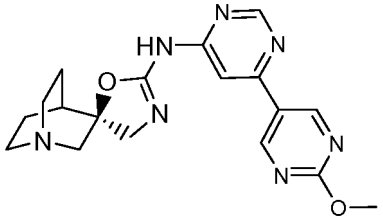


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.13

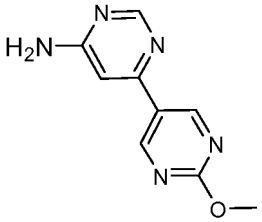
g, 0.560 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.46 g, 1.4 mmoles) y 4-isotiocianato-6-(piridin-3-il)pirimidina (0.12 g, 0.56 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.26 mL, 1.7 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-acetato de etilo) para dar (S)-N-(5-cloropirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.182 g, 0.613 mmoles, 35% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.13-9.21 (1 H, m), 8.82 (1 H, d), 8.63 (1 H, dd), 8.44 (1 H, dt), 7.56 (1 H, dd), 7.31 (1 H, s), 4.06 (1 H, d), 3.76 (1 H, d), 3.20-3.28 (1 H, m), 3.08-3.16 (1 H, m), 2.72-3.01 (4 H, m), 2.00-2.24 (2 H, m), 1.52-1.83 (3 H, m). LCMS R.T. = 0.72; $[M+H]^+$ = 337.2.

Ejemplo 245

(R)-N-(2'-Metoxi-4,5'-bipirimidin-6-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



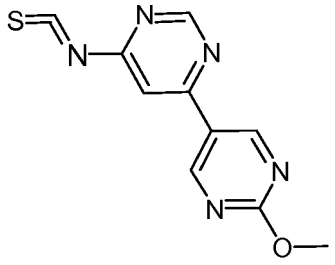
Etapa A: 2'-Metoxi-4,5'-bipirimidin-6-amina



6-Cloropirimidin-4-amina (0.35 g, 2.70 mmoles),

ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (0.520 g, 3.38 mmoles), Na_2CO_3 (0.859 g, 8.11 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.038 g, 0.054 mmoles) se suspendieron en una mezcla de DME/EtOH/agua (15:2:3 mL). La mezcla se calentó en el sintetizador de microondas a 125°C durante 20 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% de 9:1 metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar 6-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina (0.28 g, 1.378 mmoles, 51% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS R.T. = 0.53; $[M+H]^+$ = 204.11.

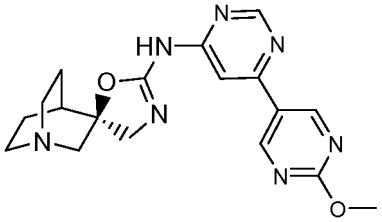
Etapa B: 6-Isotiocianato-2'-metoxi-4,5'-bipirimidina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.832 g, 3.58 mmoles) en diclorometano/N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente se le añadió 2'-metoxi-4,5'-bipirimidin-6-amina (0.56 g, 2.76 mmoles). La mezcla anaranjada se calentó a 60°C durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como el pico principal. La mezcla anaranjado oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo-

hexanos) para dar 4-isotiocianato-6-metoxipirimidina (0.1 g, 0.408 mmoles, 15% de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS R.T. = 2.29; $[M+H]^+$ = 246.03.

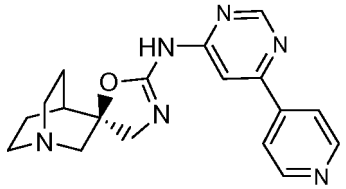
Etapa C: (R)-N-(2'-Metoxi-4,5'-bipirimidin-6-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



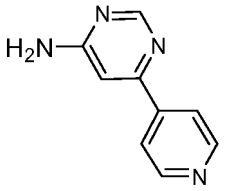
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.093 g, 0.41 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.33 g, 1 mmoles)) y 6-isotiocianato-2'-metoxi-4,5'-bipirimidina (0.1 g, 0.41 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.19 mL, 1.2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-acetato de etilo) para dar (R)-N-(2'-metoxi-4,5'-bipirimidin-6-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.072 g, 0.188 mmoles, 46% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.19 (2 H, s), 8.80 (1 H, d), 7.24 (1 H, br. s.), 4.00-4.09 (4 H, m), 3.76 (1 H, d), 3.23 (1 H, s), 3.08-3.15 (1 H, m), 2.72-3.04 (4 H, m), 1.97-2.22 (2 H, m), 1.38-1.85 (3 H, m). R.T. = 1.22; $[M+H]^+$ = 368.22.

Ejemplo 246

(R)-N-(6-(Piridin-4-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

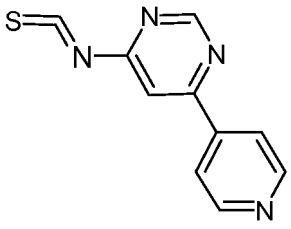


Etapa A: 6-(Piridin-4-il)pirimidin-4-amina



6-Cloropirimidin-4-amina (0.324 g, 2.5 mmoles), ácido piridin-4-ilborónico (0.384 g, 3.13 mmoles), Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.035 g, 0.050 mmoles) se suspendieron en una mezcla de DME/EtOH/agua (15:2:3 mL). La mezcla se calentó en el sintetizador de microondas a 125°C durante 20 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-acetato de etilo) para dar 6-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina (0.15 g, 0.871 mmoles, 35% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS R.T. = 0.30; $[M+H]^+$ = 173.11.

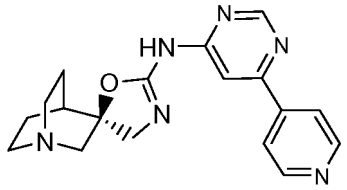
Etapa B: 4-Isotiocianato-6-(piridin-4-il)pirimidina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-

ona (0.601 g, 2.59 mmoles) en diclorometano/N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente se le añadió 6-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (0.297 g, 1.725 mmoles). La mezcla anaranjada se calentó a 60°C durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como el pico principal. La mezcla anaranjado oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo-hexanos) para dar 4-isotiocianato-6-(piridin-4-il)pirimidina (0.055 g, 0.257 mmoles, 15% de rendimiento) como un sólido anaranjado. LCMS R.T. = 1.46; $[M+H]^+$ = 215.09.

Etapa C: (R)-N-(6-(Piridin-4-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan-2-amina

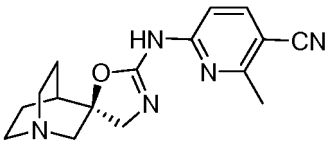


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.059 g, 0.257 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.209 g, 0.642 mmoles) y 4-isotiocianato-6-(piridin-4-il)pirimidina (0.055 g, 0.257 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.12 mL, 0.77 mmoles) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% [9:1 metanol:hidróxido de amonio]-acetato de etilo)

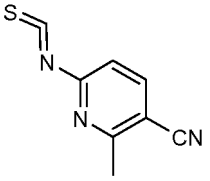
para dar (R)-N-(6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.014 g, 0.04 mmoles, 16% de rendimiento) como una película amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.85 (1 H, d), 8.67 (2 H, dd), 8.04 (2 H, dd), 7.34 (1 H, br. s.), 4.06 (1 H, d), 3.76 (1 H, d), 3.23 (1 H, d), 3.10 (1 H, d), 2.70-299 (4 H, m), 2.01-2.22 (2 H, m), 1.53-1.86 (3 H, m). LCMS R.T. = 0.42; $[M+H]^+$ = 337.14.

Ejemplo 247

(R)-6-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)-2-metilnicotinonitrilo



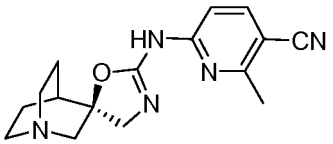
Etapa A: 6-Isotiocianato-2-metilnicotinonitrilo



A 6-amino-2-metilnicotinonitrilo (0.41 g, 3.08 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añdió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.75 g, 3.23 mmoles). La reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente. El material crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 25-100% de acetato de etilo/hexano) para dar 6-isotiocianato-2-metilnicotinonitrilo (0.52 g, 2.97 mmoles, 96% de

rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.36 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 2.65 (s, 3 H9. MS (LC/MS) R.T. = 2.09; $[M+H]^+$ = 176.0

Etapa B: (R)-6-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)-2-metilnicotinonitrilo

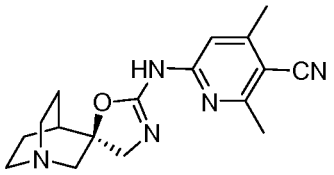


A 6-isotiocianato-2-metilnicotinonitrilo (0.25 g, 1.43 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió trietilamina (0.5 mL, 3.666 mmoles) y diclorhidrato de 3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.33 g, 1.46 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con N,N-dimetilformamida (20 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.67 mL, 4.28 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar ®-6-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)-2-metilnicotinonitrilo (0.09 g, 0.3 mmoles, 21% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.11

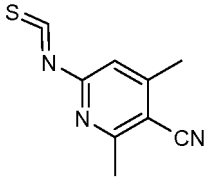
(s, 1 H), 7.87 (d, *J*=7.93 Hz, 2 H), 6.69 (s, 1 H), 3.89 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 3.63 (d, *J*=10.38 Hz, 3 H), 3.00 (s, 5 H), 2.72-2.80 (m, 4 H), 2.64-2.69 (m, 5 H), 2.60 (s, 7 H), 2.00 (d, *J*=2.14 Hz, 3 H), 1.91 (s, 1 H), 1.87 (s, 3 H), 1.58 (s, 5 H), 1.42-1.50 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.48; $[M+H]^+$ = 298.13.

Ejemplo 248

(R)-6-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino]-2,4-dimetilnicotinonitrilo



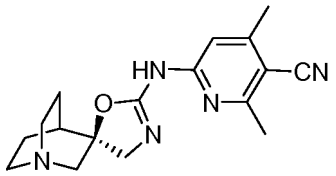
Etapa A: 6-Isotiocianato-2,4-dimetilnicotinonitrilo



A 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo (0.14 g, 0.95 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.23 g, 0.1 mmoles). La reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente. El material crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 25-100% de acetato de etilo/hexano) para dar 6-isotiocianato-2,4-dimetilnicotinonitrilo (0.15 g, 0.79 mmoles, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 7.37 (s, 1 H),

2.63 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.40; $[M+H]^+$ = 190.

Etapa B: (R)-6-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)-2,4-dimetilnicotinonitrilo

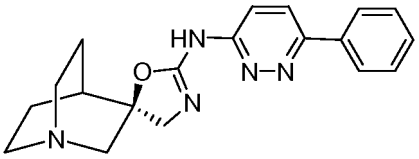


A 6-isotiocianato-2,4-dimetilnicotinonitrilo (0.09 g, 0.48 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió trietilamina (0.17 mL, 1.19 mmoles) y diclorhidrato de 3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.11 g, 0.49 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con N,N-dimetilformamida (20 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.22 mL, 1.43 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar (R)-6-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)-2,4-dimetilnicotinonitrilo (0.10 g, 0.32 mmoles, 66% de rendimiento) como un polvo blanco. ^1H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 3.88 (d, *J*=10.38 Hz, 1

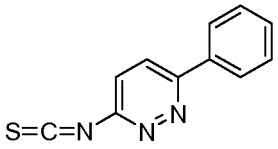
H), 3.61 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.70-2.79 (m, 2 H), 2.63-2.69 (m, 2 H), 2.55-2.60 (m, 4 H), 2.31-2.39 (m, 4 H), 1.99 (s, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.54-1.62 (m, 2 H), 1.41-1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.78; $[M+H]^+$ = 312.1.

Ejemplo 249

(R)-N-(6-Fenilpiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



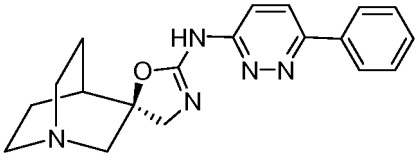
Etapa A: 3-Isotiocianato-6-fenilpiridazina



3-Isotiocianato-6-fenilpiridazina se sintetizó mediante el método del ejemplo 23, etapa B. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 0 a 25% de EtOAc en hexanos, 25 minutos, a 35 mL/min dio 420 mg (49% de rendimiento).

LCMS: RT = 2.17 min, MH+ = 214.06.

Etapa B: (R)-N-(6-Fenilpiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6-Fenilpiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-

5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 23, etapa B. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 160 g con 1-4% [9:1 de MeOH/NH_4OH] en $CHCl_3$, 50 min, a 40 mL/min dio 67 mg de (R)-N-(6-fenilpiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (17% de rendimiento).

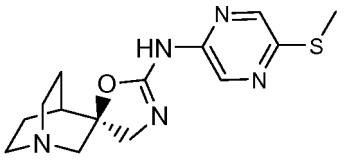
1H RMN (400 Mhz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.61 (1 H, br. s.), 7.95-7.99 (2 H, m), 7.74 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 7.39-7.52 (3 H, m), 7.22 (1 H, parcial d),3.97 (1 H, d, *J*=9.32 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=9.32 Hz),3.37 (1 H, dd, *J*=14.73, 1.38 Hz),2.69-3.06 (5 H, m), 2.16-2.26 (1 H, m), 2.14 (1 H, br. s.), 1.66-1.79 (1 H, m), 1.45-1.60 (2 H, m).

1H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.87-8.02 (3 H, m), 7.44-7.55 (3 H, m), 7.13-7.29 (1 H, m), 4.05 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.74 (1 H, d, *J*=10.07 Hz),3.17 (2 H, dd, *J*=49.35, 14.60 Hz), 2.73-3.04 (4 H, m), 2.16 (2 H, br. s.), 1.55-1.85 (3 H, m).

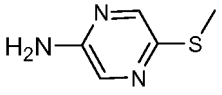
LCMS: RT = 0.82 min, MH- = 334.2,MH+ = 336.2.

Ejemplo 250

(R)-N-(5-(Metiltio)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



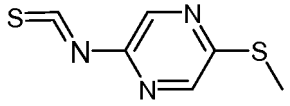
Etapa A: 5-(Metiltio)pirazin-2-amina



A una solución de 5-bromopirazin-2-amina (2 g,

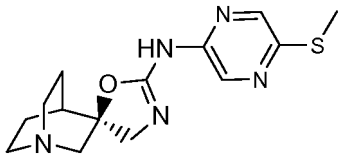
11.49 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añadió tiometóxido de sodio (1.611 g, 22.99 mmoles). La mezcla se agitó y calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 18 horas y se concentró. El residuo se trató con agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar 6-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina (0.15 g, 0.871 mmoles, 35% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS R.T. = 0.91; $[M+H]^+$ = 141.89.

Etapa B: 2-Isotiocianato-5-(metiltio)pirazina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1.069 g, 4.60 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió 5-(metiltio)pirazin-2-amina (0.50 g, 3.54 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como el pico principal. La mezcla anaranjado oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo-hexanos) para dar 2-isotiocianato-5-(metitio)pirazina (0.545 g, 0.257 mmoles, 84% de rendimiento) como un aceite anaranjado. LCMS R.T. = 2.65; $[M+H]^+$ = 184.02.

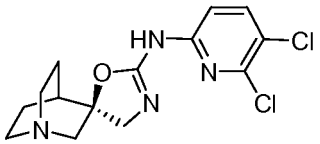
Etapa C: (R)-N-(5-(Metiltio)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



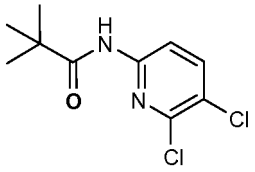
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.375 g, 1.637 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (1.333 g, 4.09 mmoles) y 2-isotiocianato-5-(metiltio)pirazina (0.3 g, 1.637 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N-diisopropilcarbodiimida (0.765 mL, 4.9 mmoles) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar (R)-N-(5-(metiltio)pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.014 g, 0.04 mmoles, 16% de rendimiento) como un sólido amarillo. P.F. 155-60°C. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.13 (1 H, d), 8.06 (1 H, s), 3.96 (1 H, d), 3.66 (1 H, d), 3.20 (1 H, d), 3.08 (1 H, d), 2.87-2.96 (2 H, m), 2.72-2.82 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.00-2.19 (2 H, m), 1.51-1.81 (3 H, m). LCMS R.T. = 1.01; $[M+H]^+$ = 306.12.

Ejemplo 251

(R)-N-(5,6-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



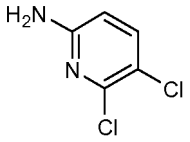
Etapa A: N-(5,6-Dicloropiridin-2-il)pivalamida



A una solución de N-(6-cloropiridin-2-il)pivalamida, sintetizada como en *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1771, (1.02 g, 4.80 mmoles) en cloroformo (25 mL) se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0.62 g, 4.67 mmoles) y la mezcla se llevó a reflujo en un baño de aceite durante 3 horas. Se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y se volvió a disolver en DMF (15 mL). Se añadieron otros 480 mg de 1-cloropirrolidin-2,5-diona y la solución resultante se calentó durante la noche en un baño de aceite a 95-100°, luego se enfrió de nuevo a la temperatura ambiente. El solvente se removió al vacío y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se lavó dos veces más con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. La TLC (10% de acetato de etilo/hexano)

mostró un punto robusto a Rf 0.6 con puntos más pequeños a Rf 0.4 y 0.2. El material se sometió a Biotage en 5-10% de acetato de etilo/hexano, recogiendo la fracción Rf 0.6 para dar 790 mg (66%) de sólido blanco, N-(5,6-dicloropiridin-2-il)pivalamida. ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.17 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H9, 7.72 (s, 1 H), 1.31 (s, 10 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.85; $[M+H]^+$ = 248.8.

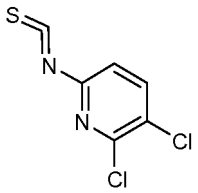
Etapa B: 5,6-Dicloropiridin-2-amina



Una mezcla de N-(5,6-dicloropiridin-2-il)pivalamida (790 mg, 3.20 mmoles), ácido clorhídrico, 37% (1.25 mL), agua (1.25 mL) y EtOH (3 mL) se calentó durante 4 horas en un baño de aceite a 85-90°C. La LCMS mostró conversión casi completa en producto. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y la mezcla de reacción se evaporó hasta un pequeño volumen, luego se transfirió a un embudo de separación en donde se dividió entre carbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. Las capas se separaron, la fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y evaporaron para dar un sólido blanco. El material se sometió a una columna Biotage en 20% de acetato de etilo/hexano, recogiendo el componente principal. 5,6-Dicloropiridin-2-amina (0.49 g, 2.98 mmoles, 93%) se obtuvo como un sólido

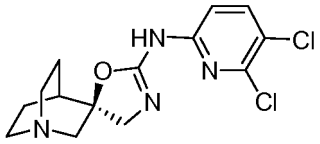
blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 7.44 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 6.36 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.28; $[M+H]^+$ = 164.8.

Etapa C: 5,6-Dicloro-2-isotiocianatopiridina



A 5,6-dicloropiridin-2-amina (0.47 g, 2.88 mmoles) en diclorometano (25 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.68 g, 2.94 mmoles). La reacción se agitó a 40°C durante 3 horas, luego se enfrió a la temperatura ambiente. El material crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 25-100% de acetato de etilo/hexano) para dar 2,3-dicloro-6-isotiocianatopiridina (0.48 g, 2.34 mmoles, 81% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.26 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.83; $[M+H]^+$ = 204.8.

Etapa D: (R)-N-(5,6-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

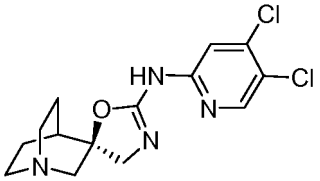


A 2,3-dicloro-6-isotiocianatopiridina (0.47 g, 2.29 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron trietilamina (0.8 mL, 5.7 mmoles) y diclorhidrato de 3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.54 g, 2.34 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al

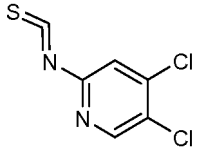
vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con N,N-dimetilformamida (20 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (1.07 mL, 6.88 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar (R)-N-(5,6-dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.36 g, 1.08 mmoles, 47% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.31 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 3.85 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 2.98 (s, 3 H), 2.69-2.78 (m, 3 H),2.65 (t, *J*=7.78 Hz, 3 H), 2.00 (s, 2 H), 1.86 (s, 2 H), 1.58 (dd, *J*=7.48, 2.90 Hz, 2 H), 1.56 (s, 1 H), 1.41-1.49 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.81; $[M+H]^+$ = 327.1.

Ejemplo 252

(R)-N-(4,5-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



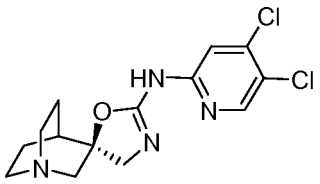
Etapa A: 4,5-Dicloro-2-isotiocianatopiridina



A 4,5-dicloropiridin-2-amina (0.25 g, 1.53 mmoles)

en diclorometano (25 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.36 g, 1.56 mmoles). La reacción se agitó a 40°C durante 3 horas, luego se enfrió a la temperatura ambiente. El material crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 25-100% de acetato de etilo/hexano) para dar 4,5-dicloro-2-isotiocianatopiridina (0.26 g, 1.27 mmoles, 83% de rendimiento) como un polvo amarillo. El producto se llevó directamente a la siguiente etapa.

Etapa B: (R)-N-(4,5-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

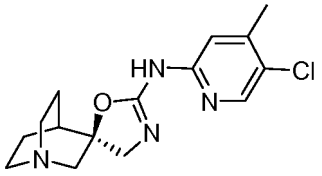


A 4,5-dicloro-2-isotiocianatopiridina (0.25 g, 1.22 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron trietilamina (0.43 mL, 3.05 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.29 g, 1.24 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con N,N-dimetilformamida (20 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.57 mL, 3.66 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2

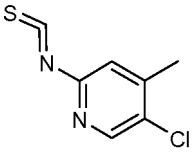
horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar (R)-N-(4,5-dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.09 g, 0.27 mmoles, 22% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 8.32 (d, *J*=6.10 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 3.83 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H),3.57 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.71-2.79 (m, 2 H), 2.65 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.86 (s, 1 H), 1.53-1.61 (m, 2 H), 1.41-1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.78; $[M+H]^+$ = 327.0.

Ejemplo 253

(R)-N-(5-Cloro-4-metilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



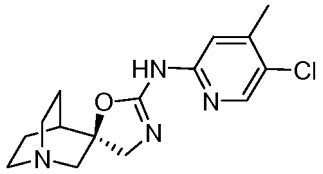
Etapa A: 5-Cloro-2-isotiocianato-4-metilpiridina



A 5-cloro-4-metilpiridin-2-amina (0.41 g, 2.88 mmoles) en diclorometano (25 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.70 g, 3.0 mmoles). La

reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 25-100% de acetato de etilo/hexano) para dar 5-cloro-2-isotiocianato-4-metilpiridina (0.45 g, 2.44 mmoles, 85% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.45 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 2.37 (s, 3 H). LC/MS RT = 2.79; $[MH]^+$ = 184.9.

Etapa B: (R)-N-(5-Cloro-4-metilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

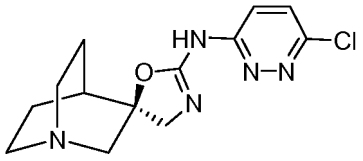


A 5-cloro-2-isotiocianato-4-metilpiridina (0.37 g, 2.0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron trietilamina (0.7 mL, 5.0 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (de la etapa B del ejemplo 17) (0.47 g, 2.0 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con N,N-dimetilformamida (20 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.94 mL, 6.0 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo

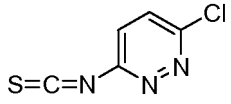
se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar (R)-N-(5-cloro-4-metilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.19 g, 0.61 mmoles, 30.3% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 8.79 (s, 1 H), 8.08-8.15 (m, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 3.82 (d, *J*=8.55 Hz, 2 H), 3.55 (d, *J*=10.38 Hz, 2 H), 2.93-3.02 (m, 5 H), 2.71-2.80 (m, 5 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 4 H), 2.23-2.29 (m, 7 H), 1.94-2.02 (m, 2 H), 1.92 (s, 1 H), 1.86 (s, 2 H), 1.53-1.62 (m, 5 H), 1.41-1.49 (m, *J*=12.55, 9.88, 7.02, 2.29 Hz, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.72; $[M+H]^+$ = 307.1.

Ejemplo 254

(R)-N-(6-Cloropiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



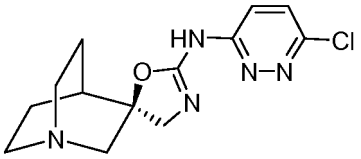
Etapa A: 3-Cloro-6-isotiocianatopiridazina



3-Cloro-6-isotiocianatopiridazina se sintetizó mediante el método del ejemplo 218, etapa D. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 0 a 25% de EtOAc en hexano, 25 min, a 35 mL/min dio 213 mg (31% de rendimiento).

LCMS: RT = 1.25 min, MH+ = 172.00.

Etapa B: (R)-N-(6-Cloropiridazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



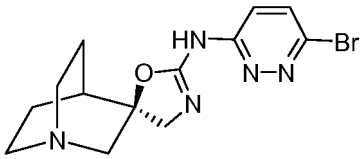
(R)-N-(6-Cloropiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 218, etapa E. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 160 g con 1-3% [9:1 de MeOH/NH4OH] en CHCl3, 50 min, a 40 mL/min dio 29 mg (8% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.27 (1 H, br. s.), 7.28 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 7.10 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 3.95 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.62 (1 H, d, *J*=9.57 Hz),3.34 (1 H, dd, *J*=14.98, 1.64 Hz), 2.67-3.04 (5 H, m), 2.14-2.21 (1 H, m), 2.12 (1 H, br. s.), 1.65-1.79 (1 H, m), 1.45-1.61 (2 H, m).

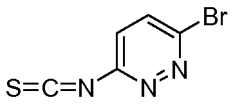
LCMS: RT = 0.62 min, MH- = 292.1, MH+ = 294.1.

Ejemplo 255

(R)-N-(6-Bromopiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: 3-Bromo-6-isotiocianatopiridazina

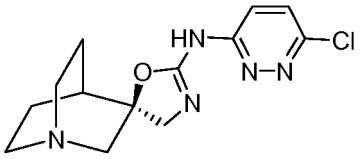


3-Bromo-6-isotiocianatopiridazina se

sintetizó mediante el método del ejemplo 218, etapa D. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 0 a 25% de EtOAc en hexano, 25 min, a 35 mL/min dio 364 mg (42% de rendimiento).

LCMS: RT = 1.34 min, MH+ = 215.92.

Etapa B: (R)-N-(6-Bromopiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



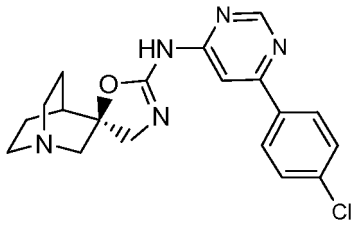
(R)-N-(6-Bromopiridazin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 218, etapa E. La cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 160 g con 1-3% [9:1 de MeOH/NH4OH] en CHCl3, 50 min, a 40 mL/min dio 211 mg (37% de rendimiento).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.23 (1 H, br. s.), 7.37 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 6.97 (1 H, d, *J*=9.07 Hz), 3.92 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.59 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.29 (1 H,dd, *J*=14.98, 1.64 Hz),2.63-2.99 (5 H, m), 2.04-2.19 (2 H, m), 1.59-1.74 (1 H, m), 1.39-1.58 (2 H, m).

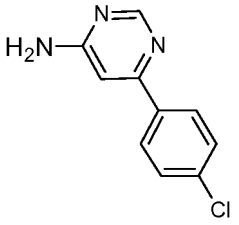
LCMS: RT = 0.64 min, MH- 336.1, MH+ 338.0.

Ejemplo 256

(R)-N-(6-(4-Clorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina

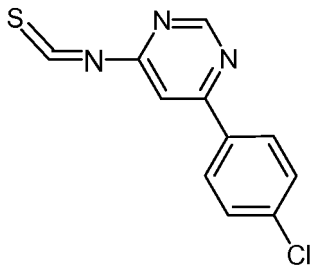


Etapa A: 6-(Piridin-4-il)pirimidin-4-amina



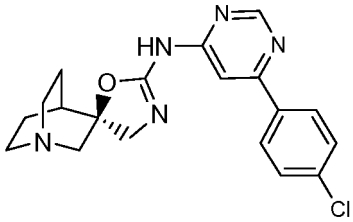
Una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (0.324 g, 2.5 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (0.489 g, 3.13 mmoles), Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.035 g, 0.050 mmoles) se suspendió en una mezcla de DME/EtOH/agua (15:2:3 mL). La mezcla se calentó en el sintetizador de microondas a 125°C durante 20minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-15% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar 6-(piridin-3-il)pirimidin-4-amina (0.3 g, 0.871 mmoles, 58.4% de rendimiento) como un sólido blanquecino. LCMS R.T. = 1.42; $[M+2H]^+$ = 207.91.

Etapa B: 4-(4-Clorofenil)-6-isotiocianatopirimidina



A una solución anaranjado brillante de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.666 g, 2.87 mmoles), diclorometano/N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente se le añadió 6-(4-clorofenil)pirimidin-4-amina (0.59 g, 2.87 mmoles). La mezcla anaranjada se calentó a 60°C durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como un pico principal. La mezcla anaranjada oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo-hexanos) para dar 4-(4-clorofenil)-6-isotiocianatopirimidina (0.322 g, 1,300 mmoles, 45% de rendimiento) como un aceite anaranjado. LCMS R.T. = 2.82; $[M+]^+$ = 248.03.

Etapa C: (R)-N-(6-(4-Clorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

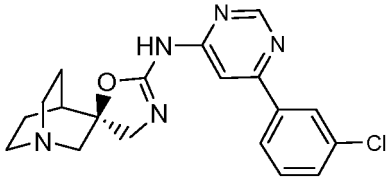


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.298 g, 1.300 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (1.059 g, 3.25 mmoles) y 4-(4-clorofenil)-

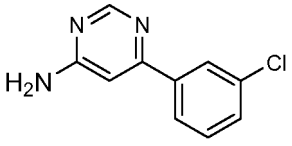
6-isotiocianatopirimidina (0.32 g, 1.300 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.608 mL, 3.90 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar (R)-N-(6-(piridin-4-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina (0.104 g, 0.276 mmoles, 21% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.54 (1 H, br. s.), 8.83 (1 H, d), 7.89-8.04 (2 H, m), 7.41-7.54 (2 H, m), 7.33 (1 H, br. s.), 4.02 (1 H, d), 3.71 (1 H, d), 3.42 (1 H, d), 2.73-3.15 (5 H, m), 2.10-2.31 (2 H, m), 1.46-1.89 (3 H, m). LCMS R.T. = 1.92; $[M]^+$ = 370.35.

Ejemplo 257

(R)-N-(6-(3-Clorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



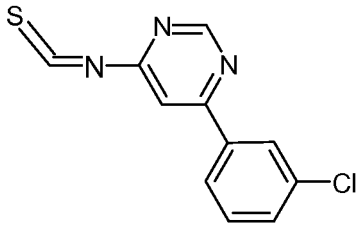
Etapa A: 6-(3-Clorofenil)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (0.324

g, 2.5 mmoles), ácido 3-clorofenilborónico (0.489 g, 3.13 mmoles), Na_2CO_3 (0.795 g, 7.50 mmoles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.035 g, 0.050 mmoles) se suspendió en una mezcla de DME/EtOH/agua (15:2:3 mL). La mezcla se calentó en el sintetizador de microondas a 125°C durante 20 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30-70% de acetato de etilo en hexanos) para dar: 6-(3-clorofenil)pirimidin-4-amina (0.47 g, 2.286 mmoles, 91% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS R.T. = 1.45; $[M+2H]^+$ = 208.05.

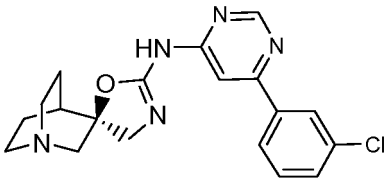
Etapa B: 4-(3-Clorofenil)-6-isotiocianatopirimidina



A una solución anaranjado brillante de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.486 g, 2.091 mmoles) en diclorometano/N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente se le añadió 6-(3-clorofenil)pirimidin-4-amina (0.43 g, 2.091 mmoles). La mezcla anaranjada se calentó a 60°C durante 18 horas. La LC/MS mostró el pico de producto deseado como un pico principal. La mezcla anaranjado oscuro se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo-hexanos) para dar 4-(3-clorofenil)-6-isotiocianatopirimidina (0.12 g, 0.484 mmoles, 23% de rendimiento) como un aceite anaranjado. LCMS R.T. = 2.15; $[M]^+$ = 248.31.

Etapa C: (R)-N-(6-(3-Clorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

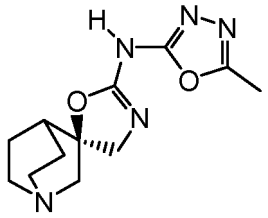


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.111 g, 0.484 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.395 g, 1.211 mmoles) y 4-(3-clorofenil)-6-isotiocianatopirimidina (0.12 g, 0.484 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.226 mL, 1.453 mmoles) y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25%, luego 2-10% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar (R)-N-(6-(3-clorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.086 g, 0.221 mmoles, 46% de rendimiento) como un sólido

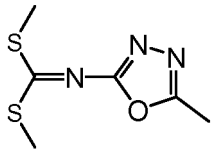
amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.82 (1 H, d), 8.05 (1 H, d), 7.93 (1 H, ddd), 7.43-7.52 (2 H, m), 7.35 (1 H, br. s.), 4.13 (1 H, d), 3.93 (1 H, d), 3.63-3.81 (2 H, m), 3.42-3.53 (1 H, m), 3.30-3.40 (3 H, m), 2.46 (1 H, d), 2.26-2.40 (1 H, m), 1.88-2.16 (3 H, m). LCMS R.T. = 1.90; $[M]^+$ = 370.28.

Ejemplo 258

(R)-N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



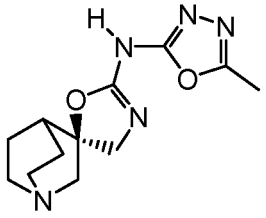
Etapa A: 5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (1.92 g, 20 mmoles) en DMF (10ml) se le añadieron NaOH (20M, 2ml), Cs_2 (3 ml), NaOH (20M, 2ml) y yodometano (3ml) lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en 20 ml de agua. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el

producto deseado, 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo como un sólido blanco (1.45 g, 35.7%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.63 (s, 6H), 2.50 (s, 3 H). LCMS R.T. 1.66 min; [M+H] = 203.91.

Etapa B: (R)-N-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

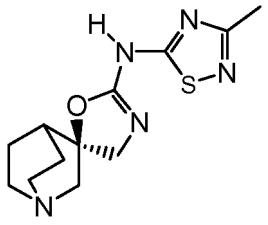


Una mezcla de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (260 mg, 1.28 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (200 mg, 1.28 mmoles) y carbonato de cesio (876 mg, 2.69 mmoles) en DMF (5ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y purificó en una columna de gel de sílice Biotage (100% de acetato de etilo, luego 10-35% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para obtener el producto deseado, (R)-N-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (192 mg, 54.1%). ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.05 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.25 (d, 1 H), 3.15 (d, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85

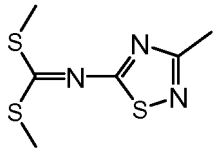
(m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.19(m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 3H). MS (LCMS) [M+H] = 264.05. R.T. 0.16 min.

Ejemplo 259

(R)-N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



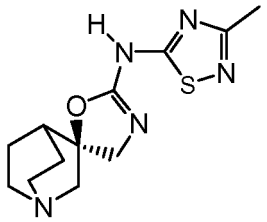
Etapa A: 3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (2.3 g, 20 mmoles) en DMF (10ml) se le añadieron NaOH (20M, 2ml), Cs_2 (3ml), NaOH (20M, 2ml) y yodometano (3ml) lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en 20 ml de agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, y se secó para obtener 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonimidoditioato de dimetilo, un sólido amarillo (2.3 g, 52.5%). ^{1}H RMN

(500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.67 (s), 2.62 (s). MS (M+H] = 219.85.

Etapa B: (R)-N-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina

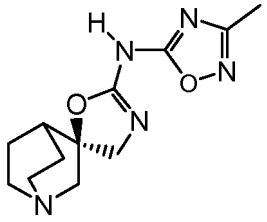


Una mezcla de 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (281 mg, 1.28 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (200 mg, 1.28 mmoles) y carbonato de cesio (876 mg, 2.69 mmoles) en DMF (5 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice Biotage (100% de acetato de etilo, luego 10-35% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para obtener el producto deseado, (R)-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (147.8 mg, 40.5%). ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.01-3.99 (d, 1H), 3.72-3.70 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.01-2.9 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2 H), 2.43 (s, 3H), 2.21-2.0 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 2H). MS

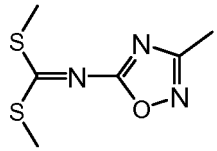
(LCMS) [M+H] = 279.99; R.T. = 0.2 min.

Ejemplo 260

(R)-N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



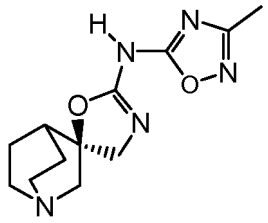
Etapa A: 3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina (490 mg, 4.94 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadieron NaOH (20M, 0.5ml), Cs_2 (1ml), NaOH (20M, 0.5ml) y yodometano (1 ml) lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se hizo muy espesa, y se añadieron 20 ml de agua. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilcarbonimidoditioato de dimetilo impuro, un sólido amarillo (770 mg, 77%). MS (LCMS) [M+H] = 203.91; R.T. = 1.84 min. El producto se usó

directamente en la siguiente etapa.

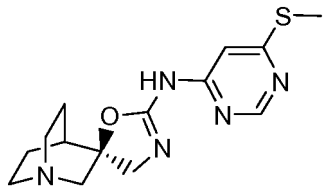
Etapa B: (R)-N-(3-Metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



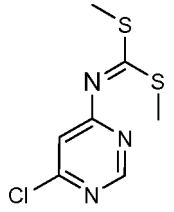
Una mezcla de 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (280 mg, 1.37 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (215 mg, 1.37 mmoles) y carbonato de cesio (942 mg, 2.89 mmoles) en DMF (5ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y purificó en una columna de gel de sílice Biotage (100% de acetato de etilo, luego 10-35% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para obtener el producto deseado, (R)-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (198 mg, 51.9%). ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.1-4.0 (d, 1H), 3.8-3.7 (d, 1H), 3.4-3.2 (d, 1H), 3.2-3.1 (d, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H). MS (LCMS) [M+H] = 264.05; R.T. = 0.26 min.

Ejemplo 261

(R)-N-(6-(Metiltio)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

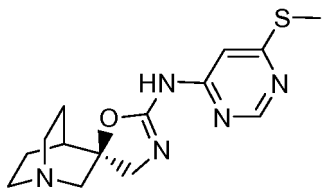


Etapa A: 6-Cloropirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 6-cloropirimidin-4-amina (1.295 g, 10 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 mL9 se le añadieron por goteo NaOH (1 mL, 20.00 mmoles, 20 M), CS2 (1.5 mL, 24.88 mmoles), NaOH (1 mL, 20.00 mmoles, 20 M) y yodometano (1.5 mL, 23.99 mmoles) a intervalos de 15 minutos. Se continuó agitando durante 1.5 horas y la mezcla se vertió en agua. El sólido anaranjado se separó, se lavó con agua, se secó y se recristalizó a partir de metanol para dar 6-cloropirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (0.966 g, 4.13 mmoles, 41.3% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS R.T. = 2.39; $[M+H]^+$ = 234.08.

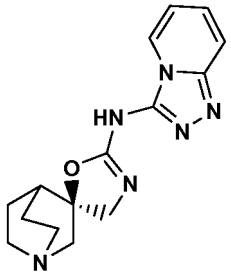
Etapa B: (R)-N-(6-(Metiltio)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



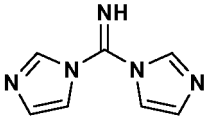
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.9 g, 3.93 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (2.69 g, 8.25 mmoles) y 6-cloropirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (0.964 g, 4.12 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-15% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-acetato de etilo) para dar (R)-N-(6-(metiltio)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.21 g, 0.72 mmoles, 48.2% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.43 (1 H, br. s.), 8.55 (1 H, d), 6.78 (1 H, br. s.), 3.98 (1 H, d),3.64 (1 H, d), 3.37 (1 H, dd), 2.72-3.06 (5 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.08-2.24 (2 H, m), 1.69-1.81 (1 H, m), 1.41-1.64 (2 H, m). LCMS R.T. = 0.93; $[M+H]^+$ = 306.29.

Ejemplo 262

(R)-N-([1,2,4]Triazol[4,3-α]piridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

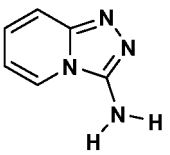


Etapa A: Di(1H-imidazol-1-il)metanimina



A una solución de 1H-imidazol (42 g, 617 mmoles) en diclorometano (1L) se le añadió bromuro de cianógeno (22.5, 212 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos, se dejó enfriar a la temperatura ambiente y el sólido blanco se filtró. El filtrado se concentró a 100 ml y se almacenó en el refrigerador durante 3 días. El sólido precipitado se filtró para obtener 8 g de di(1H-imidazol-1-il)metanimina (49.6 mmoles, 8%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.13 (s, 1H).

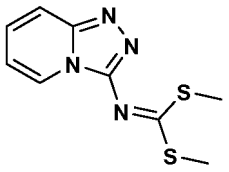
Etapa B: [1,2,4]Triazolo[4,3-α]piridin-3-amina



A una solución de 2-hidrazinilpiridina (5.2 g, 47.6 mmoles) en THF (70 ml) se le añadió di(1H-imidazol-1-

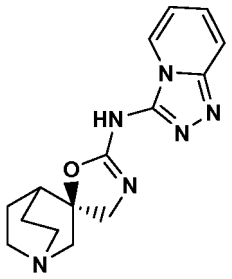
il)metanimina (7.8 g, 48.4 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla cruda se evaporó y se purificó en una columna de gel de sílice Biotage (0-25% de metanol-cloruro de metileno) recogiendo el punto de color púrpura [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (4.7 g, 35 mmoles, 73.5%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO) δ ppm 8.05-8.0 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.08-7.0 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.35 (s, 2H). MS (LCMS) [M+H]) 134.98; R.T. = 0.1 min.

Etapa C: [1,2,4]Triazol[4,3-α]piridin-3-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-amina (300 mg, 2.24 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadieron NaOH (20M, 0.25 ml), CS_2 (0.5ml), NaOH (20M, 0.25ml) y yodometano (0.5ml) lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 10ml de agua se añadieron a la mezcla de reacción. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua (100ml) y se secó para obtener 230 mg de [1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-3-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (0.96 mmoles, 43.1%), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm 8.17 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.24-7.22 (t, 1H), 6.84-6.80 (t, 1H), 2.71-2.68 (d, 6H). MS (LCMS) [M+H] 238.94; R.T. = 1.26 min.

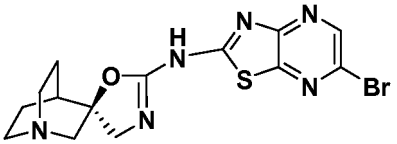
Etapa D: (R)-N-([1,2,4]Triazol[4,3-α]piridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



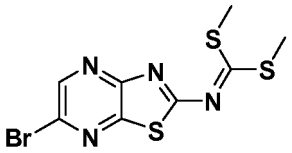
Una mezcla de [1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-3-ilcarbonimidotioato de dimetilo (120 mg, 0.50 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (120 mg, 0.76 mmoles) y carbonato de cesio (492 mg, 1.5 mmoles) en DMF (5ml) se calentó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se concentró y purificó en una columna de gel de sílice Biotage (100% de acetato de etilo, luego 10-35% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para obtener el producto deseado, (R)-N-([1,2,4]triazol[4,3-a]piridin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (97.2 mg, 61.5%). ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm 8.2-8.1 (d, 1H), 7.6-7.5 (d, 1H), 7.2-7.1 (t, 1H), 6.7-6.6 (t, 1H), 4.1-4.0 (d, 1H), 3.7-3.6 (d, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H), 3.1-2.7 (m, 5H), 2.4-2.2 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 2H). MS (LCMS) [M+H] = 299.3; R.T. = 1.22 min.

Ejemplo 263

(R)-N-(6-Bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



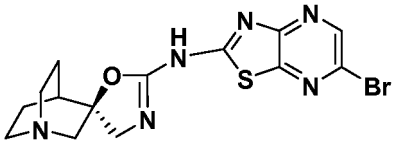
Etapa A: 6-Bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 6-bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-amina (700 mg, 3.03 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadió hidróxido de sodio 16.0M (400 µL, 6.40 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió disulfuro de carbono (450 µL, 7.57 mmoles) y la mezcla café rojiza resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 16.0M (400 µLla mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añadió por goteo yodometano (450 µL, 7.27 mmoles. La mezcla se agitó durante 5 minutos, tiempo después del cual se formó un precipitado amarillo voluminoso. La mezcla se vertió en agua y los sólidos se vertieron por filtración para dar 6-bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (680 mg, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo de pureza suficiente como para usarse sin purificación adicional. 1H RMN (400

MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.63 (s, 1 H) 2.68 (s, 6 H).

Etapa B: (R)-N-(6-Bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

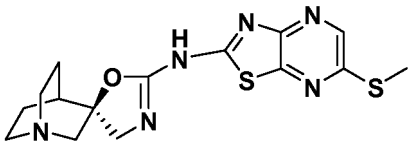


Una mezcla de 6-bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (300 mg, 0.895 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (210 mg, 0.895 mmoles) y carbonato de cesio (600 mg, 1.79 mmoles) en acetonitrilo (25 mL) se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 2 horas en un matraz abierto, con burbujeo de nitrógeno a través de la solución el tiempo completo para ayudar en la remoción de metanotiol. Después de 2 horas, la TLC mostró que la reacción estaba completa, por lo que la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron al vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar (R)-N-(6-bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (200 mg, 57% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.39 (br.

s., 1 H) 8.48 (s, 1 H) 4.05 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.72 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.42 (dd, *J*=15.06, 1.76 Hz, 1 H) 2.73-3.08 (m, 5 H) 2.10-2.22 (m, 2 H) 1.73-1.84 (m, *J*=14.09, 9.94, 4.17, 4.17 Hz, 1 H) 1.52-1.65 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.29; $[M+H]^+$ = 394.99.

Ejemplo 264

(R)-N-(6-(metiltio)tiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

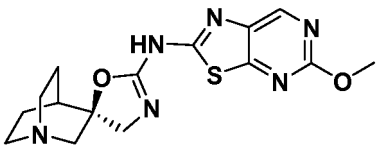


Una mezcla de 6-bromotiazo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo de la etapa A del ejemplo 263 (100 mg, 0.298 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (68 mg, 0.298 mmoles) y carbonato de cesio (100 mg, 0.60 mmoles) en DMF (1.5 mL) se puso en un vial de 1 dram y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 1 hora, tiempo después del cual se añadió tiometóxido de sodio (100 mg, 1.43 mmoles) y la mezcla se calentó durante la noche. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua (20 mL) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración y luego se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío

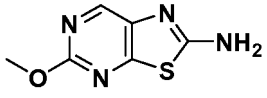
para dar (R)-N-(6-(metiltio)tiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (52 mg, 46% de rendimiento). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.39 (br. s., 1 H 8.31 (s, 1 H) 4.03 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.41 (dd, *J*=14.95, 1.83 Hz, 1 H) 2.73-3.10 (m, 5 H) 2.63 (s, 3 H) 2.10-2.25 (m, 2 H) 1.47-1.86 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.04; $[M+H]^+$ =363.04.

Ejemplo 265

(R)-N-(5-Metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



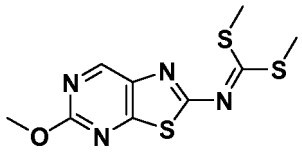
Etapa A: 5-Metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina



5-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo (250 mg, 0.966 mmoles) se suspendió en MeOH (10 mL) y se añadió una solución al 25% (p/p) de metóxido de sodio en metanol (10 mL, 46.3 mmoles). La solución resultante se llevó a reflujo durante la noche, se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en un volumen igual de agua y se extrajo con cloroformo (4x). Una cantidad significativa de compuesto aún estaba presente en la fase acuosa, por lo que se concentró hasta un residuo, y luego se disolvió en una

cantidad similar de HCl 1N (no suficiente para hacer la solución resultante ácida) y se extrajo de nuevo con EtOAc (5x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. Se obtuvo entonces 5-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina (144 mg, 0.790 mmoles, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.43 (s, 1 H) 7.81 (s, 2 H) 3.90 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.73; $[M+H]^+$ = 183.03.

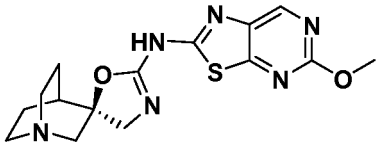
Etapa B: 5-Metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 5-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina (911 mg, 5.00 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió hidróxido de sodio 20.0M (500 µL, 10.00 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió disulfuro de carbono (750 µL, 12.50 mmoles) y la mezcla café rojiza resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 20.0M (500 µL, 10.00 mmoles) y la mezcla se agitó nuevamente durante 10 minutos. Finalmente se añadió por goteo yodometano (750 µL, 12.00 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, tiempo después del cual se había formado un precipitado amarillo voluminoso. La mezcla se

vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración para dar un sólido amarillo que se purificó más mediante cromatografía en gel de sílice (2-20% de EtOAc/$CHCl_3$) para proporcionar 5-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (380 mg, 27% de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.90 (s, 1 H) 4.09 (s, 3 H) 2.66 (s, 6 H).

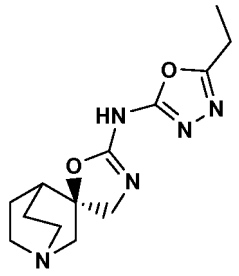
Etapa C: (R)-N-(5-Metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



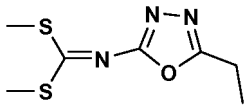
Una mezcla de 5-mmetoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (100 mg, 0.349 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (80 mg, 0.349 mmoles) y carbonato de cesio (228 mg, 0.698 mmoles) en DMF (1.7 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración para dar (R)-N-(5-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (78 mg, 64% de rendimiento). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.12 (br. s., 1 H) 8.63 (s, 1 H) 3.95-4.18 (m, 4 H) 3.71 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H) 3.41 (d, *J*=15.26 Hz, 1 H) .74-3.10 (m, 5 H) 2.11-2.27 (m, 2 H) 1.71-1.86 (m, 1 H) 1.50-1.70 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.66, $[M+H]^+$ = 347.0.

Ejemplo 266

(R)-N-(5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

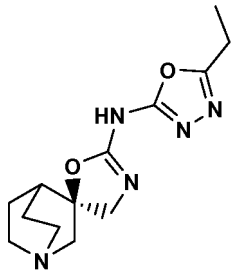


Etapa A: 5-Etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 5,etil-1,3,4-oxadiazol-2-amina (2.26 g, 20 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadieron NaOH (20M, 2ml), CS_2 (3ml), NaOH (20M, 2ml) y yodometano (3ml) lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en 30 ml de agua. El sólido amarillo precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener el producto deseado, 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo, un sólido blanco (2.6 g, 59.8%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.86-2.83 (q, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.3901.35 (t, 3H). MS (LCMS) [M+H] = 217.95; R.T. = 1.93 min.

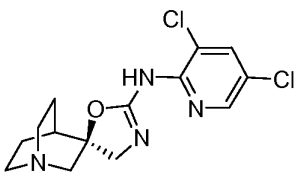
Etapa B: (R)-N-(5-(Etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



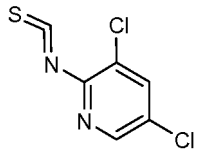
Una mezcla de 5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (327 mg, 1.5 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (235 mg, 1.5 mmoles) y carbonato de cesio (1,000 mg, 3.16 mmoles) en DMF (10ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y purificó en una columna de gel de sílice Biotage (100% de acetato de etilo, luego 10-35% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para obtener el producto deseado, (R)-N-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (290 mg, 66%). ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 4.05 (d, 1H), 3.74 (d, 1H), 3.3-3.2 (d, 1H), 3.2-3.1 (d, 1H), 3.0-2.9 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 5H), 2.2 (s, 1H), 2.15-2.0 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H), 1.4-1.3 (t, 3H), (m, 2H). MS (LCMS) [M+H] = 278.09; R.T. = 0.48 min.

Ejemplo 267

(R)-N-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

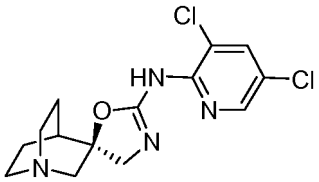


Etapa A: 3,5-Dicloro-2-isotiocianatopiridina



A 3,5-dicloropiridin-2-amina (0.36 g, 2.209 mmoles) en diclorometano (25 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.523 g, 2.253 mmoles). La reacción se agitó a 40°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y el crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 25-100% de acetato de etilo/hexano) para dar 3,5-dicloro-2-isotiocianatopiridina (0.4 g, 1.951 mmoles, 88% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.50 (t, *J*=2.59 Hz, 1 H), 8.45 (t, *J*=2.59 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. =2.07; $[M+H]^+$ = 204.8.

Etapa B: (R)-N-(3,5-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

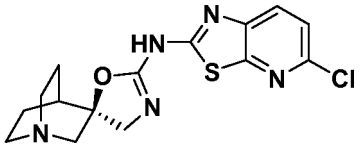


A 3,5-dicloro-2-isotiocianatopiridina (0.11 g, 0.55 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadieron Et_3N (0.17 mL, 1.21 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.13 g, 0.56 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se

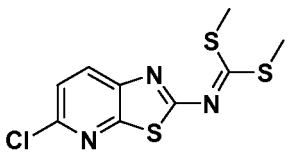
concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con N,N-dimetilformamida (10 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.26 mL, 1.65 mmoles). La reacción se calentó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% NH_4OH) para dar (R)-N-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.08 g, 0.24 mmoles, 44% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.91 (s, 1 H), 8.11-8.17 (m, 1 H), 7.97 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 3.84 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J*=9.77 Hz), 2.95-3.04 (m, 2 H), 2.72-2.81 (m, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.63 Hz, 2H), 2.01 (s, 1 H), 1.89 (s, 1 H), 1.54-1.62 (m, 2 H), 1.42-1.50 (m, 1H). MS (LC/MS) R.T. = 0.78; $[M+]^+$ = 326.1.

Ejemplo 268

(R)-N-(5-Clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro-oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



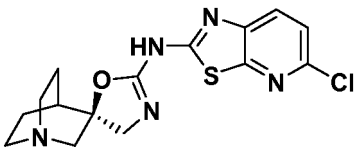
Etapa A: 5-Clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (930 mg, 5.00 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió

hidróxido de sodio 20.0M (500 µL, 10.00 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió disulfuro de carbono (750 µL, 12.50 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 20.0M (500 µL, 10.0 mmoles) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añadió por goteo yodometano (750 µL, 12.00 mmoles). Se notó una exotermia durante esta adición. La mezcla se agitó durante 15 minutos, tiempo después del cual se había formado un precipitado voluminoso. La mezcla se vertió en agua y los sólidos fueron recogidos por filtración. La mayoría de los sólidos recogidos eran de un color amarillo pálido y cristalino. Pocos grupos pequeños de un sólido anaranjado gomoso ligeramente más oscuro también estuvieron presentes, y estos fueron manualmente retirados y descartados. El resto fue el compuesto del título, 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (1.00 g, 69% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.04 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 2.66 (s, 6 H).

Etapa B: (R)-N-(5-Clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

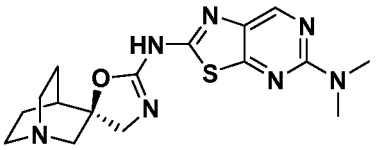


Una mezcla de 5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-

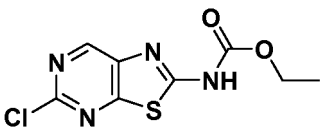
ilcarbonimidoditioato de dimetilo (100 mg, 0.35 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (79 mg, 0.35 mmoles) y carbonato de cesio (225 mg, 0.69 mmoles) en DMF (1.7 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración. Los sólidos crudos se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para dar (R)-N-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (62 mg, 51% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.13 (br. s., 1 H) 7.93 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 3.00-3.14 (m, 2 H) 2.77-2.93 (m, 2 H) 2.69 (t, *J*=7.65 Hz, 2 H) 2.12 (br. s., 1 H) 1.95 (br. s., 1 H) 1.43-1.72 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.10; $[M+H]^+$ = 350.10.

Ejemplo 269

(R)-N^5,N^5-dimetil-N^2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2,5-diamina



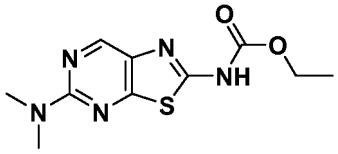
Etapa A: 5-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo



Isotiocianato de etoxicarbonilo (4.32 mL, 36.6

mmoles) y 2,4-dicloro-pirimidin-5-ilamina (3.00 g, 18.29 mmoles) se mezclaron concentrados y se sonicaron durante 5 minutos para ayudar a disolverse. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, tiempo después del cual la mezcla completa se había solidificado. Se añadió metanol (100mL) y la mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente y los sólidos se recogieron por filtración para dar 5-clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo (3.8 g, 80% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.64 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 4.31 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 1.32 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H).

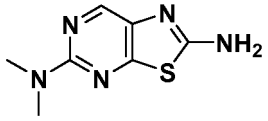
Etapa B: 5-(Dimetilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo



5-Clorotiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo (300 mg, 1.16 mmoles) se suspendió en una solución 2.0M de dimetilamina en metanol (5.0 mL, 10.00 mmoles) en un recipiente de presión, el cual se selló y calentó durante la noche en un baño de aceite a 75°C. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, el solvente se evaporó y el residuo se dividió entre bicarbonato acuoso y cloroformo y se extrajo 3 veces. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y

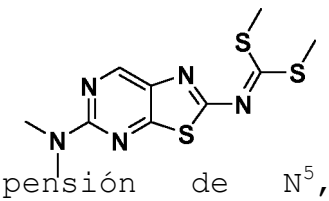
concentraron al vacío para dar 5-(dimetilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo (236 mg, 99% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.97 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 4.26 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.17 (s, 6 H) 1.16-1.40 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.88; $[M+H]^+$ = 268.09.

Etapa C: N^5,N^5-dimetiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2,5-diamina de etilo



5-(Dimetilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo (236 mg, 0.88 mmoles) se suspendió en una solución al 25% (p/p) de metóxido de sodio en metanol (5 mL, 23.0 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y el residuo se dividió entre agua y cloroformo y se extrajo 3 veces. Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar N^5,N^5-dimetiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2,5-diamina de etilo (170 mg, 99% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1 H) 7.44 (s, 2 H) 3.10 (s, 6 H).

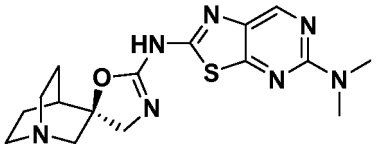
Etapa D: 5-(Dimetilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de N^5,N^5-dimetiltiazolo[5,4-

d]pirimidin-2,5-diamina de etilo (160 mg, 0.819 mmoles) en DMF (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio 20.0 M (100 µL, 2.00 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió disulfuro de carbono (120 µL, 2 mmoles) y la mezcla café rojiza resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 20.0 M (100 µL, 2.0 mmoles) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añadió por goteo yodometano (120 µL, 1.9 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, tiempo después del cual se había formado un precipitado amarillo voluminoso. La mezcla se vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración para dar 5-(dimetilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (194 mg, 79% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 3.26 (s, 6 H) 2.64 (s, 6 H).

Etapa E: (R)-N^5,N^5-dimetil-N^2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2,5-diamina

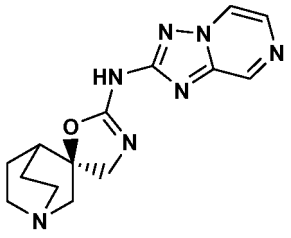


Una mezcla de 5-(dimetilamino)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (90 mg, 0.301 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (83 mg, 0.361 mmoles) y carbonato de cesio (196 mg, 0.60

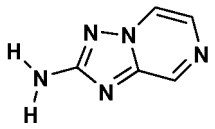
mmoles) en DMF (1.0 mL) se calentó a 100°C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, concentraron al vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para dar (R)-N^5,N^5-dimetil-N^2-(4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidin-2,5-diamina (81 mg, 71% de rendimiento) como un sólido pardo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.07 (br. s., 1 H) 8.50 (s, 1 H) 4.01 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.39 (dd, *J*=14.93, 1.63 Hz, 1 H) 3.23 (s, 6 H) 2.71-3.10 (m, 5 H) 2.10-2.24 (m, 2 H) 1.68-1.84 (m, 1 H) 1.46-1.68 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.87; $[M+H]^+$ = 360.23.

Ejemplo 270

(R)-N-([1,2,4]Triazol[1,5-α]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



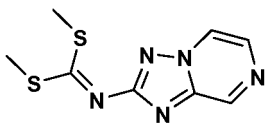
Etapa A: [1,2,4]Triazolo[1,5-α]pirazin-2-amina



A una solución de pirazin-2-amina (25 g, 260

mmoles) en dioxano (300 ml) a temperatura ambiente se le añadió etoxicarbonil-isotiocianato (37.9 g, 289 mmoles) lentamente. La mezcla se agitó durante 18 horas y el solvente se evaporó al vacío. El sólido residual se disolvió en una mezcla de metanol (150 ml) y etanol (150 ml). A esta solución se le añadió TEA (109 ml, 780 mmoles) y clorhidrato de hidroxilamina (72.5 g,1040 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla cruda se enfrió a la temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El sólido residual se purificó mediante cromatografía en columna (0-20% de metanol/CH_2Cl_2) para obtener un sólido blanco (60 g). El sólido se puso en EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio para obtener [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina como un sólido blanco (12 g, 88 mmoles, 33%). MS (LCMS) [M+H]=135.96; R.T. = 0.21 min.

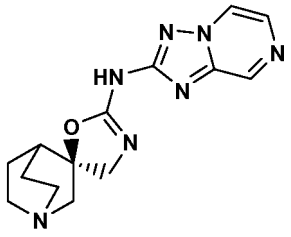
Etapa B: [1,2,4]Triazol[1,5-α]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (676 mg, 5 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadieron NaOH (20 M, 0.5 ml), Cs_2 (1 ml), NaOH (20 m; 0.5 ml) y yodometano

(1 ml) lentamente durante 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadieron 10 ml de agua a la mezcla de reacción que se volvió turbia. La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice Biotage (acetato de etilo-hexano, 10-30%) para obtener [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo como un sólido amarillo (720 mg, 3 mmoles, 60%). ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.2 (2, 1H), 8.5 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 2.67 (s, 6H). MS (LCMS) [M+H] = 239.92, [M+Na] = 261.89; R.T. = 1.55 min.

Etapa C: (R)-N-([1,2,4]Triazol[1,5-α]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



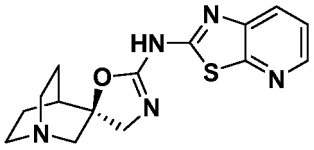
Una mezcla de [1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (120 mg, 0.50 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (120 mg, 0.76 mmoles) y carbonato de cesio (492 mg, 1.5 mmoles) en DMF (5 ml) se calentó a 70°C durante 6 horas. La mezcla se concentró y purificó en una columna de gel de sílice Biotage (100% de acetato de etilo, luego 10-35% de 9:1 de

metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para obtener el producto deseado, (R)-N-([1,2,4]triazol[1,5-a]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina (85 mg, 26.7%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 9.0 (m, 1H), 8.71-8.70 (m, 1H), 8.15-8.10 (m, 1H), 4.15-4.0 (d, 1H), 3.85-3.8 (d, 1H), 3.6-3.5 (d, 1H), 3.4-3.3 (d, 1H), 3.3-3.0 (m, 4H), 2.4-2.2 (m, 2H), 2.0-1.8 (m, 3H).

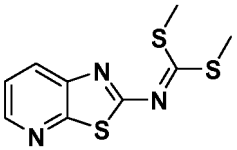
MS (LCMS) [M+H] = 300.06; R.T. = 0.2 min.

Ejemplo 271

(R)-N-(Tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



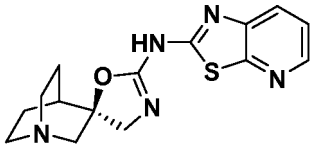
Etapa A: Tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (300 mg, 1.98 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadió hidróxido de sodio 20.0M (200 µL, 4.0 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió disulfuro de carbono (300 µL, 4.96 mmoles) y la mezcla café rojizo resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 20.0M (200 µL, 4.0 mmoles) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10

minutos. Finalmente, se añadió por goteo yodometano (300 µL, 4.76 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, tiempo después del cual se había formado un precipitado amarillo voluminoso. La mezcla se vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración para dar tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (190 mg, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo de suficiente pureza como para usarse sin purificación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 8.47 (d, *J*=4.58 Hz, 1 H) 8.11 (dd, *J*=8.24, 1.53 Hz, 1 H) 7.37 (dd, *J*=8.24, 4.88 Hz, 1 H) 2.66 (s, 6 H).

Etapa B: (R)-N-(Tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

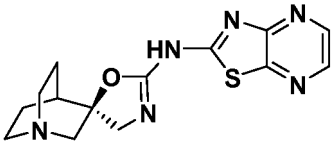


Una mezcla de tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (90 mg, 0.35 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (97 mg, 0.42 mmoles) y carbonato de cesio (230 mg, 0.71 mmoles) en DMF (1 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo).

Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar (R)-N-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (84 mg, 76% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.30 (br. s., 1 H) 8.37 (dd, *J*=4.77, 1.51 Hz, 1 H) 7.82 (dd, *J*=8.03, 1.51 Hz, 1 H) 7.28 (dd, *J*=8.03, 4.77 Hz, 1 H) 4.05 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.42 (dd, *J*=15.06, 1.76 Hz, 1 H) 2.75-3.07 (m, 5 H) 2.14-2.26 (m, 2 H) 1.71-1.84 (m, *J*=13.99, 9.79, 4.17, 4.17 Hz, 1 H) 1.48-1.68 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.64; $[M+H]^+$ = 316.15.

Ejemplo 272

(R)-N-(Tiazlo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

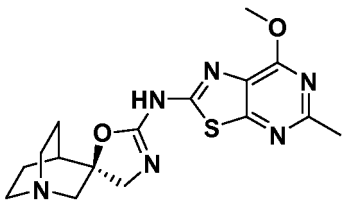


(R)-N-(6-Bromotiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (44 mg, 0.111 mmoles) se suspendió en MeOH (50 mL) y se añadió HCl 3N hasta que se hubieran disuelto todos los sólidos (~10 ml). El matraz de reacción se enjuagó con nitrógeno y luego se añadió 10% de paladio en carbón (35 mg), y el matraz se equipó con un balón de hidrógeno. La mezcla se dejó reaccionar durante la noche, tiempo después del cual la TLC mostró consumo del material de partida. El matraz fue enjuagado con nitrógeno, filtrado a través de celite y lavado

con metanol. Los filtrados combinados se concentraron por ~90% para remover la mayoría del metanol, y la solución se hizo básica mediante la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa básica se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% de [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-cloroformo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar (R)-N-(tiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (24 mg, 0.075 mmoles, 67.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.50 (br. s., 1 H) 8.41 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 8.27 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 4.06 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.72 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.43 (dd, *J*=15.06, 1.76 Hz, 1 H) 2.74-3.09 (m, 5 H) 2.12-2.25 (m, 2 H) 1.71-1.86 (m, 1 H) 1.49-1.67 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.75; $[M+H]^+$ = 317.13.

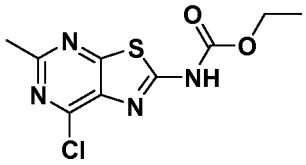
Ejemplo 273

(R)-N-(7-Metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



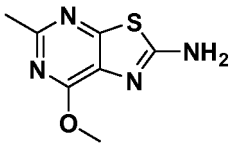
Etapa A: 7-Cloro-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-

ilcarbamato de etilo



A una mezcla de 4,6-dicloro-2-metilpirimidin-5-amina (1 g, 5.62 mmoles) carbonisotiocianatidato de O-etilo (0.66 mL, 5.62 mmoles) se le añadió tolueno (2 mL) para humedecer los sólidos completamente. La mezcla se puso en un baño de aceite a 100°C durante 1.5 horas, tiempo después del cual la mezcla se había contraído para dar una masa sólida. Los sólidos fueron enfriados a la temperatura ambiente y triturados con éter, después los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar 7-cloro-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo (1.08 g, 3.96 mmoles, 70.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.70 (br. s., 1 H) 4.30 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H)2.69 (s, 3 H) 1.30 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H).

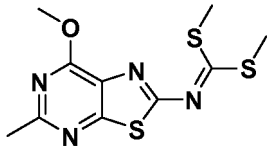
Etapa B: 7-Metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina



7-Cloro-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbamato de etilo (300 mg, 1.100 mmoles) se suspendió en una solución al 25% p/p de metóxido de sodio en metanol (5

mL, 23.14 mmoles) y la mezcla se llevó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para dar 7-metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina (120 mg, 0.612 mmoles, 55.6% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (s, 2 H) 3.98 (s, 3 H) 2.52 (s, 3 H).

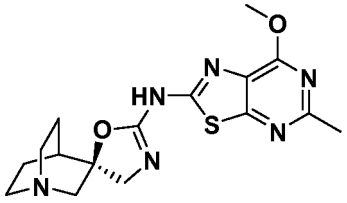
Etapa C: 7-Metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 7-metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina (100 mg, 0.51 mmoles) en DMF (0.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio 16.0M (75 µL, 1.2 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió disulfuro de carbono (80 µL, 1.27 mmoles) y la mezcla café rojiza resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 16.0M (75 µL, 1.2 mmoles), y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añadió por goteo yodometano (80 µL, 1.29 mmoles). La mezcla se agitó durante 5 minutos, tiempo después del cual se había formado un precipitado amarillo voluminoso. La mezcla se vertió en

agua y los sólidos se recogieron por filtración para dar un sólido amarillo crudo que se purificó más mediante cromatografía en gel de sílice (2-20% de acetato de etilo-cloroformo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar 7-metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (90 mg, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 4.17 (s, 3 H) 2.71 (s, 3 H) 2.64 (s, 6 H).

Etapa D: (R)-N-(7-Metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

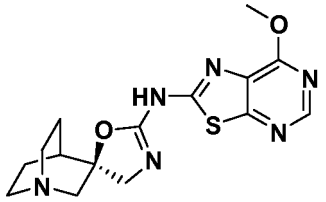


Una mezcla de 7-metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (56 mg, 0.19 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (51 mg, 0.22 mmoles) y carbonato de cesio (175 mg, 0.54 mmoles) en DMF (0.5 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-

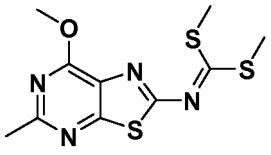
cloroformo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar (R)-N-(7-metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (34 mg, 50% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.10 (br. s., 1 H) 4.14 (s, 3 H) 4.03 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.68 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.39 (dd, *J*=14.93, 1.63 Hz, 1 H) 2.74-3.07 (m, 5 H) 2.68 (s, 3 H) 2.04-2.28 (m, 2 H) 1.70-1.86 (m, 1 H) 1.44-1.67 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.10; $[M+H]^+$ = 361.32.

Ejemplo 274

(R)-N-(7-Metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



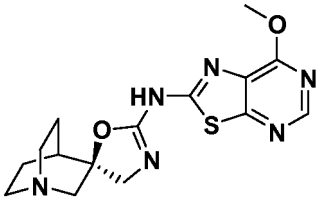
Etapa A: 7-Metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-amina (300 mg, 1.67 mmoles) en DMF (1.5 mL) se le añadió hidróxido de sodio 16.0M (210 µL, 3.4 mmoles). La mezcla se dejó agitar 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió disulfuro de carbono (250

µL, 4.15 mmoles) y la mezcla café rojiza resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 16.0M (210 µL, 3.4 mmoles) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente, se añadió por goteo yodometano (250 µL, 4.00 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos, tiempo después del cual se formó un precipitado amarillo voluminoso. La mezcla se vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración para dar 7-metoxi-5-metiltiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (324 mg, 69% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 8.60 (s, 1 H) 4.20 (s, 3 H) 2.65 (s, 6 H).

Etapa B: (R)-N-(7-Metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina

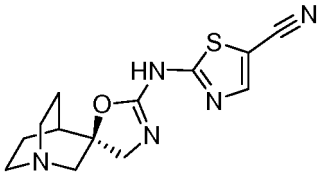


Una mezcla de 7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (150 mg, 0.52 mmoles), diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (132 mg, 0.58 mmoles) y carbonato de cesio (427 mg, 1.31 mmoles) en DMF (3 mL) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo (4x). Los materiales orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron

sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-40% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio]-cloroformo). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar (R)-N-(7-metoxitiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (95 mg, 51% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.12 (br. s., 1 H) 8.52 (s, 1 H) 4.16 (s, 3 H) 4.05 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.70 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.40 (dd, *J*=14.93, 1.88 Hz, 1 H) 2.70-3.07 (m, 5 H) 2.08-2.27 (m, 2 H) 1.68-1.85 (m, 1 H) 1.48-1.66 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.90; $[M+H]^+$ = 347.34.

Ejemplo 275

(R)-2-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo

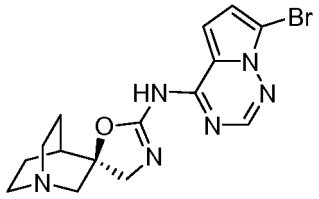


(R)-2-(4H-1'-Azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo se sintetizó mediante el método del ejemplo 274, iniciando a partir de 2-amino-5-cianotiazol. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.05 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H) 3.86 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H), 3.61 (d, *J*=10.38 Hz, 1 H),3 .01-3.10 (m, 2 H), 2.83 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.62-2.71 (m, 2 H), 2.09 (s, 1 H), 1.90-1.97 (m, 2 H), 1.54-1.62 (m, 3H). MS (LC/MS) R.T. = 0.52; $[M+H]^+$

= 290.0.

Ejemplo 276

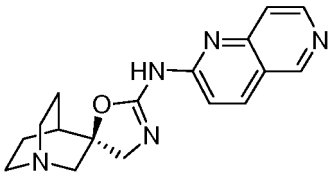
(R)-N-(7-Bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(7-Bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 274 iniciando a partir de 7-bromopirrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.13 (1 H, s), 7.04 (1 H, d, *J*=4.53 Hz), 6.77 (1 H, d, *J*=4.53 Hz), 4.09 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.79 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.24 (1 H, d), 3.12 (1 H, d), 2.70-3.00 (4 H, m), 2.06-2.25 (2 H, m), 1.52-1.86 (3 H, m) MS (LC/MS) R.T. = 1.62; $[M+H]^+$ = 377.2.

Ejemplo 277

(R)-N-(1,6-Naftiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

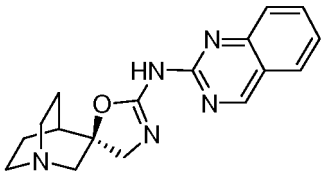


(R)-N-(1,6-Naftiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 274 iniciando a partir de 1,6-naftiridin-

2-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.99 (1 H, s), 8.48 (1 H, d, *J*=6.04 Hz), 8.20 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.77 (1 H, d, *J*=6.04 Hz), 7.12 (1 H, d, *J*=8.81 Hz), 4.12 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.82 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.36 (1 H, d), 3.21 (1 H, d), 2.79-3.09 (4 H, m), 2.08-2.30 (2 H, m), 1.56-1.95 (3 H, m). (LC/MS) R.T. = 0.38; $[M+H]^+$ = 310.3.

Ejemplo 278

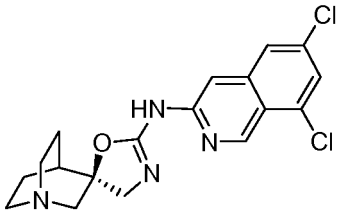
(R)-N-(Quinazolin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(Quinazolin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se sintetizó mediante el método del ejemplo 274 iniciando a partir de 2-aminoquinazolina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.27 (1 H, s), 7.72-7.99 (3 H, m), 7.47 (1 H, dd, *J*=7.55, 3.78 Hz), 4.07 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.76 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.26 (1 H, br. s.), 3.13 (1 H, d), 2.70-3.03 (4 H, m), 2.17 (2 H, br. s.), 1.50-1.88 (3 H, m). (LC/MS) R.T. = 1.11; $[M+H]^+$ = 310.3.

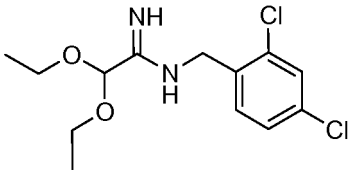
Ejemplo 279

(R)-N-(6,8-Dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



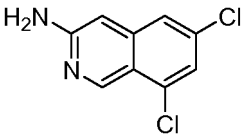
Etapa A: N-(2,4-Diclorobencil)-2,2-

dietoxiacetimidamida



(2,4-Diclorofenil)metanamina (2 g, 11.4 mmoles) se añadió a una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (2.04 g, 12.6 mmoles) en metanol (10 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía (Biotage: 100% de acetato de etilo). Las fracciones deseadas se concentraron para dar N-(2,4-diclorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (2.8 g, 9.2 mmoles, 72.7% de rendimiento) como un aceite viscoso incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 7.27-7.70 (m, 3 H), 4.77 (s, 1 H), 4.14-4.35 (m, 2 H), 3.45-3.68 (m, 4 H), 1.09-1.29 (m, 6 H). LC/MS RT = 2.03; $[M+H]^+$ = 304.9.

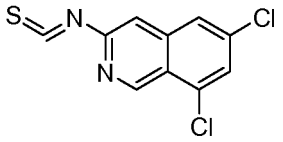
Etapa B: 6,8-Dicloroisoquinolin-3-amina



A ácido sulfúrico (4 mL, 75 mmoles) se le añadió N-(2,4-diclorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (2 g, 6.6 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 40°C durante 18 horas. La TLC y LC/MS indicaron la presencia de producto. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se extinguió con NaOH acuoso (~15 M) hasta que la mezcla de reacción fuera ~pH 7. El producto crudo se extrajo con

acetato de etilo (2 x 50 mL) y los materiales orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío para dar el producto. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 10-80% de acetato de etilo/hexanos) para dar 5,7-dicloroisoquinolin-1-amina (0.32 g, 1.50 mmoles, 22.9% de rendimiento) como un polvo amarillo oscuro. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.99 (s, 1 H), 7.64-7.73 (m, 1 H), 7.30 (d, *J*=2.01 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.43 (s, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.40; $[M+H]^+$ = 213.1.

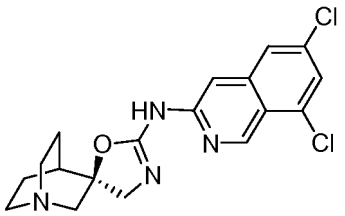
Etapa C: 6,8-Dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina



A 6,8-dicloroisoquinolin-3-amina (0.27 g, 1.28 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.30 g, 1.29 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se sometió a cromatografía (Biotage: 10-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar 6,8-dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina (0.2 g, 0.78 mmoles, 61.9% de rendimiento) como un polvo. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 9.42 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=2.14 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1

H). MS (LC/MS) R.T. = 3.63; $[M+H]^+$ = 255.0.

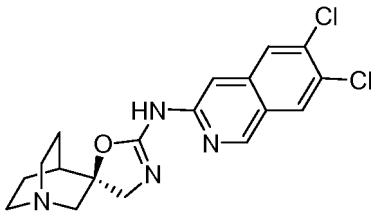
Etapa D: (R)-N-(6,8-Dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



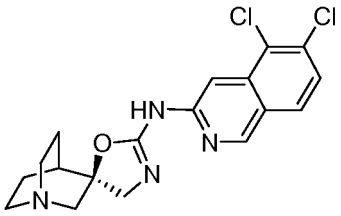
A 6,8-dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina (0.17 g, 0.67 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió carbonato de cesio (0.543 g, 1.67 mmoles y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.15 g, 0.67 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El producto se trató con N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.31 mL, 2.0 mmoles). La reacción se calentó a 90°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se recogió en una pequeña cantidad de acetato de etilo, lo cual se tradujo en la formación de un precipitado. Se filtró, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo, y se secó en un horno de vacío para dar (R)-N-(6,8-dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.094 g, 0.24 mmoles, 36.6% de

rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 9.23 (s, 1 H), 8.71-8.83 (m, 1 H), 7.90-8.00 (m, 1 H), 7.57-7.67 (m, 1 H), 7.13-7.24 (m, 1 H), 3.79-3.90 (m, 1 H), 3.53-3.64 (m, 1 H), 2.93-3.04 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 2 h), 2.61-2.70 (m, 2 H), 1.99 (s, 1 H), 1.90 (s, 1 H), 1.59 (d, *J*=4.78 Hz, 2 H), 1.40-1.50 (m, 1 H), MS (LC/MS) R.T. = 1.68; $[M+H]^+$ = 377.1.

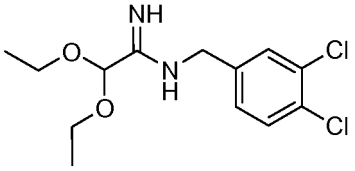
Ejemplo 280



(R)-N-(6,7-Dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: N-(3,4-Diclorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida



(3,4-Diclorofenil)metanamina (2 g, 11.4 mmoles) se añadió a una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo

(2.04 g, 12.6 mmoles) en metanol (10 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía (Biotage: 100% de acetato de etilo). Las fracciones deseadas se concentraron para dar N-(3,4-diclorobencil)-2,2-dietoxiacetamidamida (2.8 g, 9.2 mmoles, 72.7% de rendimiento) como un aceite viscoso incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 7.45 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.19 (dd, *J*=8.09, 1.98 Hz, 1 H), 4.94 (s, 1 H), 4.43 (s, 2 H), 3.47-3.77 (m, 4 H), 1.41-1.79 (m, 6 H). LC/MS RT=2.15; $[M+H]^+$ = 305.1.

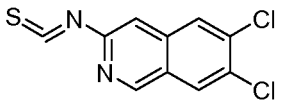
Etapa B: 6,7-Dicloroisoquinolin-3-amina y 5,6-dicloroisoquinolin-3-amina

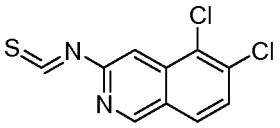


A ácido sulfúrico (4 mL, 75 mmoles) se le añadió N-(3,4-diclorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (2 g, 6.6 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 40°C durante 49 horas. La TLC y LC/MS indicaron la presencia de producto. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se extinguió con NaOH acuoso (~15 M) hasta que la mezcla de reacción fuera ~pH 7. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y los materiales orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y concentraron al vacío para dar el producto. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 100% de acetato de etilo a [90/10% de

acetato de etilo/MeOH]) para dar aproximadamente una mezcla 1:1 de regioisómeros 6,7-dicloroisoquinolin-1-amina y 5,6-dicloriosoquinolin-3-amina (1.2 g, 5.64 mmoles, 86.0% de rendimiento) como un polvo amarillo oscuro. Los regioisómeros se llevaron sin separación adicional. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.90 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.84 (d, *J*=8.54 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 6.48 (s, 2 H), 6.25 (s, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.59; $[M+H]^+$ = 213.0.

Etapa C: 6,7-Dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina y 5,6-dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina

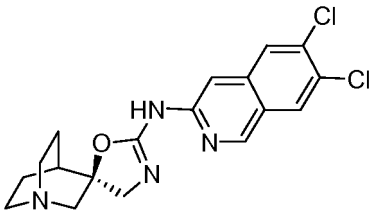




A 6,7-dicloroisoquinolin-3-amina y 5,6-dicloroisoquinolin-3-amina (0.410 g, 1.924 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.469 g, 2.021 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía (Biotage: 10-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar los regioisómeros separados, 6,7-dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina (0.2 g, 0.784 mmoles, 40.7% de rendimiento) y 5,6-dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina (0.23 g, 0.902 mmoles, 46.8% de rendimiento) como sólidos amarillos. 5,6-Dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina: ^{1}H RMN

(500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 7.87 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 3.63; $[M+H]^+$ = 255.0. 6,7-Dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina: ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.04 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.37 (s, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 3.42; $[M+H]^+$ = 255.0.

Etapa C: (R)-N-(6,7-Dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

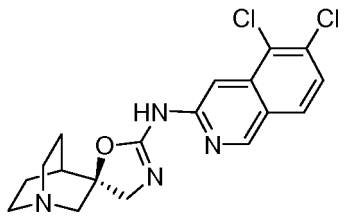


A 6,7-Dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina (0.13 g, 0.510 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió carbonato de cesio (0.42 g, 1.27 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.118 g, 0.515 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con DMF (10 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.238 mL, 1.529 mmoles). La reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar

(R)-N-(6,7-dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.12 g, 0.312 mmoles, 61.2% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H9, 3.88-4.06 (m, 1 H), 3.60-3.74 (m, 1 H), 3.42 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H), 2.82-3.15 (m, 5 H), 2.23-2.34 (m, 1 H), 2.18 (s, 1 H), 1.72-1.87 (m, 1 H), 1.48-1.70 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.63; $[M+H]^+$ = 377.1.

Ejemplo 281

(R)-N-(5,6-Dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

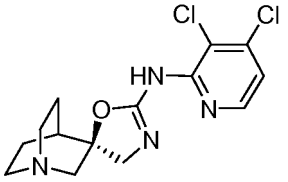


A 5,6-dicloro-3-isotiocianatoisoquinolina (0.11 g, 0.431 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió carbonato de cesio (0.351 g, 1.078 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.100 g, 0.435 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH). El producto se trató después con DMF (10 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.202 mL, 1.293 mmoles). La

reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar (R)-N-(5,6-dicloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.084 g, 0.218 mmoles, 50.6% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 9.09 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 7.63-7.82 (m, 2 H), 7.40 (d, *J*=8.55 Hz, 1 H), 3.99 (d, *J*=9.16 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J*=8.85 Hz, 1 H), 3.51 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H), 3.30 (d, *J*=14.65 Hz, 1 H), 2.90-3.23 (m, 4 H), 2.33-2.48 (m, 1 H), 2.29 (s, 1 H), 1.83-1.94 (m, 1 H), 1.62-1.83 (m, *J*=42.12 Hz, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.57; $[M+H]^+$ = 377.1.

Ejemplo 282

(R)-N-(3,4-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

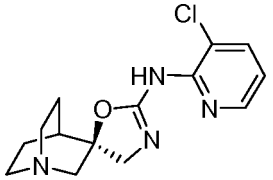


(R)-N-(3,4-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del ejemplo 267, iniciando a partir de 2-amino-3,4-dicloropiridina. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D$_6$*) δ ppm 9.10 (s, 1 H), 8.08 (d, *J*=5.49 Hz, 1 H), 7.13 (d, *J*=5.49 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H),

2.96-3.05 (m, 2 H), 2.77 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H), 1.97-2.05 (m, 1 H), 1.86-1.94 (m, 1 H), 1.54-1.63 (m, 2 H), 1.43-1.51 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.78; $[M+H]^+$ = 327.0.

Ejemplo 283

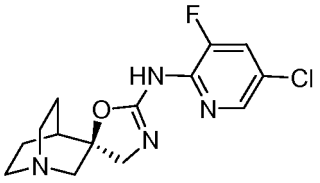
(R)-N-(3-Cloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(3-Cloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del ejemplo 267, iniciando a partir de 2-amino-3-cloropiridina. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D$_6$*) δ ppm 9.06 (s, 1 H), 8.14-8.19 (m, 1 H), 7.74-7.79 (m, *J*=7.78, 1.83, 1.83, 1.68 Hz, 1 H), 6.86-6.91 (m, 1 H), 3.81-3.89 (m, 1 H), 3.55-3.63 (m, 1 H), 2.96-3.04 (m, 2 H), 2.78 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.63 Hz, 2 H), 1.96-2.02 (m, 1 H), 1.86-1.92 (m, *J*=5.65, 3.20 Hz, 1 H), 1.54-1.63 (m, *J*=6.87, 3.66, 3.51 Hz, 2 H), 1.42-1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.26; $[M+H]^+$ = 293.0.

Ejemplo 284

(R)-N-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

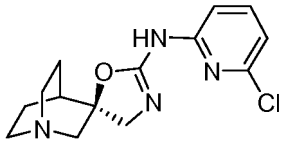


(R)-N-(5-Cloro-3-fluoropiridin-2-il)-4H-1'-

azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del ejemplo 267, iniciando a partir de 2-amino-3-fluoro-5-cloropiridina. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.81 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 3.83 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.58 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 2.99 (s, 2 H), 2.71-2.80 (m, 2 H), 2.61-2.70 (m, 2 H), 2.00 (s, 1 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 1.53-1.62 (m, 2 H), 1.41-1.50 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.52; $[M+]^+$ = 311.0.

Ejemplo 285

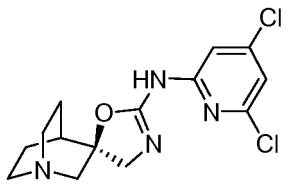
(R)-N-(6-Cloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6-Cloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del ejemplo 267, iniciando a partir de 2-amino-6-cloropiridina. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.33-8.42 (m, 1 H), 7.60-7.68 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=7.02 Hz, 1 H), 6.72-6.81 (m, 1 H), 3.86 (d, *J*=9.46 Hz, 1 H), 3.57 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.69-2.78 (m, 2 H), 2.63-2.68 (m, *J*=7.63, 7.63 Hz, 2 H), 1.95-2.03 (m, 1 H), 1.83-1.92 (m, 1 H), 1.53-1.62 (m, 2 H), 1.41-1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.43; $[M+H]^+$ = 293.0.

Ejemplo 286

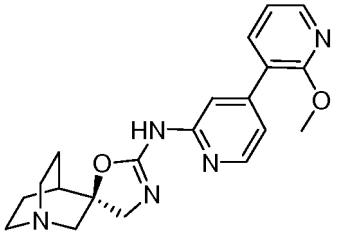
(R)-N-(4,6-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(4,6-Dicloropiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del ejemplo 267, iniciando a partir de 2-amino-4,6-dicloropiridina. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.43 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 3.86 (d, *J*=9.77 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.07 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.58-2.86 (m, 4 H), 1.94-2.13 (m, 1 H), 1.78-1.95 (m, 1 H), 1.36-1.65 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.87; $[M+H]^+$ = 327.0.

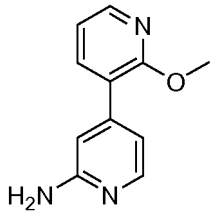
Ejemplo 287

(R)-N-(2-Metoxi-3-4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



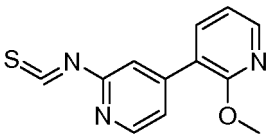
Etapa A: N-(2,4-Diclorobencil)-2,2-

dietoxiacetimidamida



A 4-bromopiridin-2-amina (0.5 g, 2.8 mmoles), ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico (0.52 g, 3.4 mmoles) en DMF (25 mL) se le añadió carbonato de sodio 1N (10 mL, 2.3 mmoles), seguido por complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro (0.21 g, 0.26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 85°C y luego se enfrió a la temperatura ambiente. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 100 a 90/10% de acetato de etilo-acetato de etilo/metanol) para dar 2-metoxi-3,4'-bipiridin-2'-amina (0.53 g, 2.63 mmoles, 93% de rendimiento) como un polvo café. El producto se llevó directamente a la siguiente etapa.

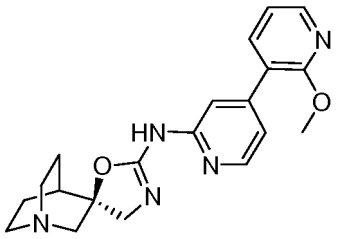
Etapa B: 2'-Isotiocianato-2-metoxi-3,4'-bipiridina



A 2-metoxi-3,4'-bipiridin-2'-amina (0.53 g, 2.63 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.62 g, 2.7 mmoles) y la

mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se sometió a cromatografía (Biotage: 10-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar 2'-isotiocianato-2-metoxi-3,4'-bipiridina (0.46 g, 1.9 mmoles, 71.8% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D_6*) δ ppm 8.67 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J*=4.88, 1.53 Hz, 1 H9, 8.15 (dd, *J*=8.24, 2.44 Hz, 1 H), 7.89 (dd, *J*=7.32, 1.53 Hz, 1 H), 7.48 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J*=7.32, 4.88 Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.87; $[M+H]^+$ = 244.9.

Etapa D: (R)-N-(2-Metoxi-3-4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

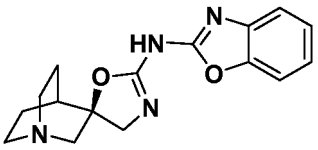


A 2'-isotiocianato-2-metoxi-3,4'-bipiridina (0.09 g, 0.37 mmoles) en DMF (20 mL) se le añadió Et_3N (0.11 mL, 0.81 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.09 g, 0.37 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La urea cruda se purificó mediante cromatografía (biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) para dar el intermediario de urea puro. El producto

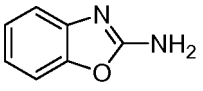
se trató después con DMF (20 mL) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.17 mL, 1.1 mmoles). La reacción se calentó a 90°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 85% de $CHCl_3$, 14% de MeOH, 1% de NH_4OH) y las fracciones que contenían producto fueron combinadas. La LC/MS y 1H RMN indicaron que algunas impurezas podrían estar presentes. El producto impuro se sometió a HPLC de fase inversa para dar 5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.02 g, 0.05 mmoles, 14.05% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-D6*) δ ppm 9.07 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.17 (dd, *J*=4.73, 1.68 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=7.32 Hz, 2 H), 7.10 (dd, *J*=7.32, 4.88 Hz, 1 H), 6.79-6.92 (m, 1 H), 3.76-3.97 (m, 4 H), 3.51-3.66 (m, 1 H), 2.92-3.09 (m, 2 H), 2.59-2.82 (m, 4 H), 1.85-2.03 (m, 2 H), 1.53-1.71 (m, 2 H), 1.35-1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.05; $[M+H]^+$ = 366.1.

Ejemplo 288

(R)-N-(Benzo[d]oxazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



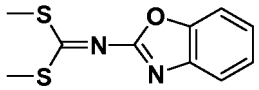
Etapa A: Benzo[d]oxazol-2-amina



Un matraz de fondo redondo secado en horno fue

cargado con di(1H-imidazol-1-il)metanimina (500 mg, 3.10 mmoles), 2-aminofenol (188 mg, 1.724 mmoles) y THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se llevó a reflujo bajo N_2 durante 2 horas para dar la conversión completa a base de LC/MS. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó en un colector de vaporización Biotage, eluyendo con 30-80% de EtOAc/hexano (1200 ml) para dar el producto esperado, benzo[d]oxazol-2-amina (200 mg, 1.5 mmoles, 87% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 6.20 (br. s., 2 H) 7.02-7.11 (m, 1 H) 7.17-7.22 (m, 1 H) 7.29 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.36 (d, *J*=7.03 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.05; $[M+H]^+$ = 134.96.

Etapa B: Benzo[d]oxazol-2-ilcarbonimiditioato de dimetilo



A una solución incolora de benzo[*d*]oxazol-2-amina (200 mg, 1.491 mmoles) en DMF (10 ml) se le añadió hidróxido de sodio (20N, 149 µL, 2.98 mmoles), para dar una suspensión verde. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disulfuro de carbono (225 µL, 3.73 mmoles) para dar una solución café oscuro. La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, seguida por la adición de hidróxido de sodio (20N, 149 µL, 2.98 mmoles) y

se agitó durante 10 minutos más. Después se añadió por goteo yodometano (224 µL, 3.58 mmoles). Se precipitó un sólido verde después de 12 minutos. La reacción se agitó durante 2 horas más. El sólido se recogió por filtración, se lavó con DMF (2x1ml), H_2O (2x1ml), se secó bajo el vacío durante 30 minutos y se secó más en un horno de vacío durante la noche para dar el producto esperado, benzo[*d*]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (258.5 mg, 1.085 mmoles, 72.7% de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 2.70 (s, 6 H) 7.24-7.34 (m, 2 H) 7.45-7.50 (m, 1 H) 7.66-7.74 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.76, $[M+H]^+$ = 238.96.

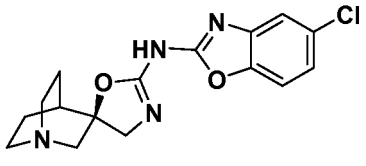
Etapa C: (R)-N-(Benzo[d]oxazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

Un frasco de 10 ml se cargó con (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol•sal 2 HCl (69.5 mg, 0.361 mmoles), DMF (2 ml), DIEA (0.063 mL, 0.361 mmoles) y Cs_2CO_3 (235 mg, 0.722 mmoles) a temperatura ambiente, seguido por benzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (86 mg, 0.361 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC/MS indicó después el consumo del material de partida. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado, (R)-N-(benzo[d]oxazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (101.5 mg,

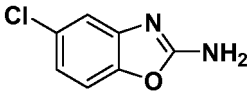
0.323 mmoles, 90% de rendimiento), como una goma parda. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ ppm 2.07-2.14 (m, 2 H) 2.20 (ddd, *J*=8.78, 5.27, 3.26 Hz, 2 H) 2.33-2.45 (m, 1 H) 2.62 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 3.34-3.47 (m, 3 H) 3.48-3.58 (m, 1 H) 3.75-3.88 (m, 2 H) 4.15 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 4.32 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 7.13-7.26 (m, 2 H) 7.41 (td, *J*=3.70, 1.63 Hz, 1 H) 9.24 (br. s, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.792, $[M+H]^+$ = 299.17.

Ejemplo 289

(R)-N-(5-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



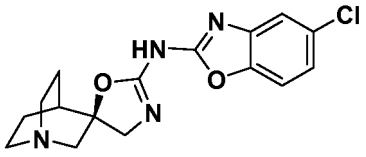
Etapa A: 5-Clorobenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución café de 5-clorobenzo[d]oxazol-2-amina (700 mg, 4.15 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió hidróxido de sodio (20N, 415 µL, 8.30 mmoles) para dar una suspensión gris. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió disulfuro de carbono (626 µL, 10.38 mmoles) a temperatura ambiente para dar una solución café. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió hidróxido de sodio

(20N, 208 µL, 4.16 mmoles). Después de 10 minutos, se añadió por goteo yodometano (623 µL, 9.97 mmoles). Salió un sólido gris de la solución. La reacción se agitó más a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido se recogió por filtración, se lavó con DMF/H_2O (50:50, 2x2ml), se secó bajo vacío de casa durante 30 minutos y se secó más en un horno a 65°C al vacío durante 1 ½ horas para dar el producto esperado, 5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (780 mg, 2.86 mmoles, 68.9% de rendimiento), como un sólido blanquecino que fue lo suficientemente puro como para ser usado en la siguiente etapa. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 2.69 (s, 6 H) 7.37 (dd, *J*=8.53, 2.26 Hz, 1 H) 7.66 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 7.75 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.44; $[M+H]^+$ = 272.9.

Etapa B: (R)-N-(5-Clorobenzo[d]oxazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

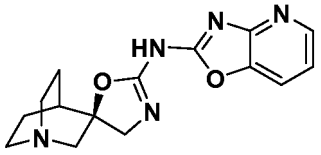


Un frasco de 10 ml se cargó con (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol•sal 2 HCl (106 mg, 0.550 mmoles), DMF (2 ml), DIEA (0.096 mL, 0.550 mmoles) y Cs_2CO_3 (358 mg, 1.100 mmoles) a temperatura ambiente, seguido por 5-clorobenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (150 mg, 0.550 mmoles). La suspensión resultante se agitó a

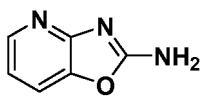
temperatura ambiente durante 1 hora. La LC/MS indicó después el consumo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado, (R)-N-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina (106.5 mg, 0.3 mmoles, 53.0% de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ ppm 2.08-2.30 (m, 3 H) 2.35-2.48 (m, 1 H) 2.60-2.73 (m, 1 H) 3.48 (qd, *J*=7.53, 7.28 Hz, 3 H) 3.54-3.68 (m, 1 H) 3.79-4.00 (m, 2 H) 4.18 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 4.35 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H) 7.19 (dd, *J*=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 7.30-7.47 (m, 2 H) 9.10 (br. s., 1 H). MS /LC/MS) R.T. = 1.56; $[M+H]^+$ = 333.13.

Ejemplo 290

(R)-N-(Oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



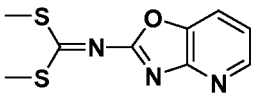
Etapa A: Oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina



Un matraz de fondo redondo secado en horno se cargó con di(1H-imidazol-1-il)metanimina (500 mg, 3.10 mmoles), 2-aminopiridin-3-ol (171 mg, 1.551 mmoles) y THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se

llevó a reflujo bajo N_2 durante 1 hora. La LC/MS indicó consumo completo del material de partida. El solvente se removió al vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (LC/MS) R.T. = 0.235; $[M+H]^+$ = 136.09.

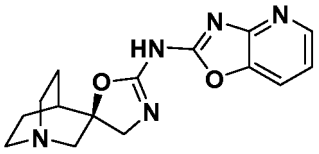
Etapa B: Oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A la oxazolo[4,5-b]piridin-2-amina cruda (811 mg, 6 mmoles) de la etapa A, en DMF (12 ml), se le añadió NaOH (20 N, 600 µL, 12.00 mmoles) para dar una solución parda que se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió disulfuro de carbono (904 µL, 15.00 mmoles) para dar una solución anaranjada. La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió NaOH (20 N, 600 µL, 12.00 mmoles) y se continuó agitando durante 10 minutos para dar una solución rojo oscuro. Se añadió por goteo yodometano (900 µL, 14.40 mmoles), dando como resultado un sólido amarillo que se precipitó después de 1 hora para dar ~80% de conversión. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto esperado, oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (35 mg, 0.146 mmoles, 2.4% de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 2.71 (s, 6 H)

7.22 (dd, *J*=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 7.72 (dd, *J*=8.03, 1.25 Hz, 1 H9 8.49 (dd, *J*=5.02, 1.51 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.358; [M+H] = 240.04.

Etapa C: (R)-N-(Oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.}octan]-2-amina

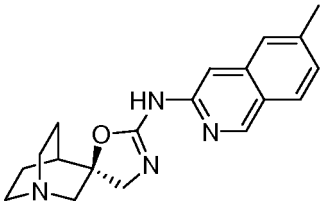


Un frasco de 10 ml se cargó con (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol•sal HCl2 (8.53 mg, 0.044 mmoles), DMF (2 ml), DIEA (7.74 µL, 0.04 mmoles) y Cs_2CO_3 (28.9 mg, 0.089 mmoles) a temperatura ambiente, seguidos por oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (10.6 mg, 0.044 mmoles). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC/MS indicó consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa para dar producto esperado, (R)-N-(oxazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (13 mg, 0.038 mmoles, 86% de rendimiento), como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Acetona-d_6) δ ppm 1.54-1.60 (m, 1 H), 1.71-1.77 (m, 2 H) 2.16-2.24 (m, 1 H) 2.77-2.82 (m, 2 H) 2.89 (t, *J*=7.91 Hz, 4 H) 3.13-3.25 (m, 2 H) 3.90 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 4.22 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H) 7.13 (dd, *J*=8.03, 5.02 Hz, 1 H) 7.70 (dd, *J*=7.91, 1.13 Hz, 1 H) 8.27 (dd, *J*=5.14, 1.13 Hz, 1

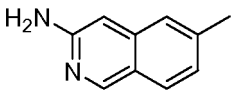
H) 9.11 (br. s., 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.443; $[M+H]^+$ = 300.16.

Ejemplo 291

(2R)-N-(6,8-Dimetil-3-isoquinolinil)-4'H-spiro[4-azabiciclo{2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina



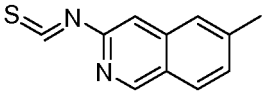
Etapa A: 6-Metilisoquinolin-3-amina



A una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (1.1 g, 6.82 mmoles) en metanol (8 mL) se le añadió p-tolilmetanamina (0.788 g, 6.50 mmoles) por goteo a temperatura ambiente. El matraz de reacción se puso después en un baño de aceite precalentado y se agitó a 70°C durante 16 horas, después se removió y se dejó enfriar. Los materiales volátiles se removieron bajo presión reducida y el material crudo se añadió por goteo a ácido sulfúrico (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, luego el matraz se puso en un baño de hielo-agua, se diluyó con agua (50 mL) y lentamente se neutralizó a pH = 10 con hidróxido de sodio (10 N). Al hacerse básica la mezcla de reacción, se formó un precipitado gris. Este precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar

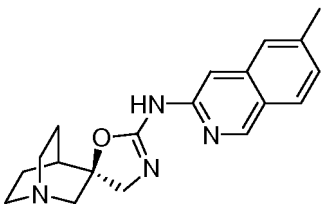
6-metilisoquinolin-3-amina (0.65 g, 63%), como un polvo gris. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.73 (s, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.00 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 2.40 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.37; $[M+H]^+$ = 159.10.

Etapa B: 3-Isotiocianato-6-metilisoquinolina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (220 mg, 0.948 mmoles) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió 6-metilisoquinolin-3-amina (125 mg, 0.790 mmoles). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado y se agitó a 40°C durante 18 horas, luego se retiró del baño de aceite y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-30% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-isotiocianato-6-metilisoquinolina (75 mg, 0.375 mmoles, 47.4% de rendimiento), como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.03 (s, 1 H), 7.88 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.46 (dd, *J*=8.24, 1.53 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H) 2.57 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.92; $[M+H]^+$ = 201.13.

Etapa C: (R)-N-(6-Metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

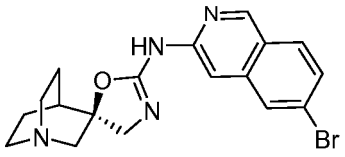


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-

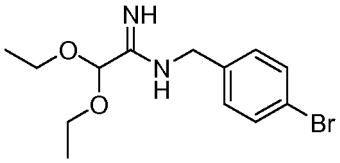
ol (65.8 mg, 0.285 mmoles) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se le añadió trietilamina (0.090 mL, 0.63 mmoles) y 3-isotiocianato-6-metilisoquinolina (57 mg, 0.285 mmoles). La suspensión se puso en un baño de aceite precalentado y se agitó a 70°C durante 2 horas y 30 minutos. Luego se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.177 mL, 1.14 mmoles) y la mezcla se agitó a 85°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio] en cloroformo) seguida por purificación mediante HPLC preparatoria de fase inversa (0-40% de TFA-metanol-agua). La solución de producto se filtró a través de un cartucho UCT Clean-up CHQAX15M25 con MeOH (3x10ml) y se concentró para dar el producto esperado, (S)-1-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)-3-(6-metilisoquinolin-3-il)tiourea, como una goma parda. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.11 (s, 1 H), 8.02 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H), 4.31 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H), 4.10 (d, *J*=14.81 Hz, 1 H), 3.92 (d, *J*=14.81 Hz, 1 H), 3.53-3.71 (m,2 H), 3.27-3.51 (m, 3 H), 2.84 (br. s, 1 H), 2.55 (s, 3 H), 2.48 (m, 1 H), 2.10-2.30 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.24; $[M+H]^{+}$ = 323.2.

Ejemplo 292

(R)-N-(6-Bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

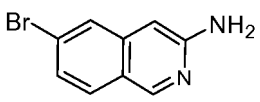


Etapa A: N-(4-Bromobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida



Clorhidrato de (4-bromofenil)metanamina (2.359 g, 10.39 mmoles) y metóxido de sodio (2.376 mL, 10.39 mmoles) se añadieron a una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (3.35 g, 20.78 mmoles) en metanol (10 ml). La mezcla turbia se calentó a 70°C durante 1.5 hora y la mezcla amarilla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice con 100% de acetato de etilo para dar un aceite viscoso amarillo (2.04 g, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, *CDCl$_3$*) δ ppm 7.47 (2 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.23 (2 H, d, *J*=8.06 Hz), 6.76 (1 H, br. s.), 5.31 (1 H, br. s.), 4.94 (1 H, br. s.), 4.45 (2 H, br. s.),3.47-3.77 (4 H, m), 1.26 (6 H, t, *J*=7.05 Hz). LCMS: R.T. = 2.12; $[M+2]^+$ = 317.2.

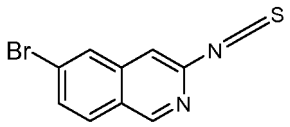
Etapa B: 6-Bromoisoquinolin-3-amina



N-(4-Bromobencil)-2,2-dietoxiacetamidamida (1.53 g,

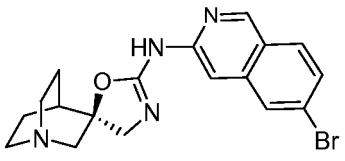
4.85 mmoles) en ácido sulfúrico (4 mL, 95-98%) se calentó a 40°C durante 14 horas. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 M a pH 7 y la suspensión resultante se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 20-55% de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron para dar un sólido amarillo parduzco (0.434 g, 40%). LCMS: R.T. = 1.62; $[M+2]^+$ = 225.1.

Etapa C: 6-Bromo-3-isotiocianatoisoquinolina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.251 g, 1.080 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió 6-bromoisoquinolin-3-amina (0.241 g, 1.080 mmoles). La solución sea agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La LC/MS indicó formación del producto deseado. La solución anaranjado oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de acetato de etilo-hexanos) para dar 6-bromo-3-isotiocianatoisoquinolina (0.1 g, 0.377 mmoles, 35% de rendimiento) como un aceite amarillo. R.T. = 2.54; $[M+H]^+$ = 267.04.

Etapa D: (R)-N-(6-Bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina

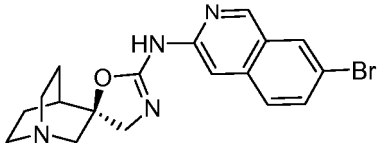


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-

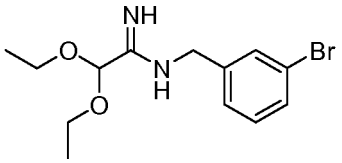
ol (0.086 g, 0.377 mmoles) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.307 g, 0.943 mmoles) y 6-bromo-3-isotiocianatoisoquinolina (0.1 g, 0.377 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.176 mL, 1.132 mmoles) y la mezcla se agitó durante 18 horas más. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-25% [9.5:0.5 de metanol:hidróxido de amonio]-acetato de etilo) para dar (R)-N-(6-bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.054 g, 0.135 mmoles, 36% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.04 (1 H, s), 7.80-8.05 (2 H, m), 7.55 (1 H, dd, *J*=8.81, 1.76 Hz), 7.37 (1 H, br. s.), 4.10 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.87 (1 H, d, *J*=10.83 Hz),3.68-3.77 (1 H, m), 3.56-3.67 (1 H, m), 3.29-3.49 (4 H, m), 2.45 (1 H, br. s.), 2.28-2.41 (1 H, m), 1.86-2.15 (3 H, m). LCMS: R.T. = 1.76; $[M+]^+$ = 387.21.

Ejemplo 293

(R)-N-(7-Bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



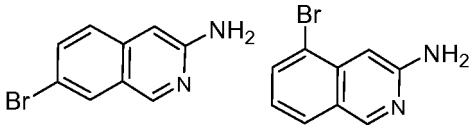
Etapa A: N-(3-Bromobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida



Clorhidrato de (3-bromofenil)metanamina (3.62 g, 15.64 mmoles) y metóxido de sodio (3.58 mL, 15.64 mmoles) se

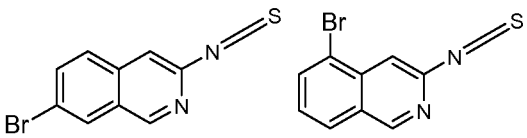
añadieron a una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (5.042 g, 31.3 mmoles) en metanol (15 mL). La mezcla turbia se calentó a 70°C durante 1.5 horas y la mezcla amarilla resultante se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 100% de acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron para dar un aceite viscoso amarillo (2.5 g, 51%). LCMS: R.T. = 2.11; $[M+2]^+$ = 317.06.

Etapa B: 7-Bromoisoquinolin-3-amina y 5-bromoisoquinolin-3-amina



N-(3-Bromobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (2.5 g, 7.93 mmoles) en ácido sulfúrico (5 mL, 95-98%) se calentó a 40°C durante 54 horas. La mezcla se neutralizó con NaOH acuoso 10 M a pH 7 y la suspensión resultante se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 20-55% de acetato de etilo en hexanos, luego 100% de acetato de etilo. Las fracciones se concentraron para dar un sólido café que contenía una mezcla de productos. (1.0 g, 57%). LCMS: R.T. = 1.56; $[M+2]^+$ = 225.1. La mezcla se usó tal cual para la siguiente etapa.

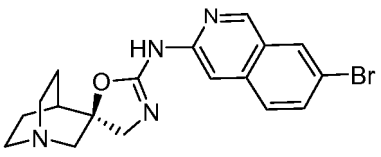
Etapa C: 7-Bromo-3-isotiocianatoisoquinolina y 5-bromo-3-isotiocianatoisoquinolina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-

ona 1.145 g, 4.93 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió la mezcla de 7-bromoisoquinolin-3-amina y 5-bromoisoquinolin-3-amina de la etapa B (1.0 g 4.5 mmoles). La solución anaranjada se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LCMS indicó la formación de producto. La solución anaranjada oscuro se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-5% de acetato de etilo-hexanos). Las primeras fracciones de producto fueron combinadas y concentradas al vacío para dar 7-bromo-3-isotiocianatoisoquinolina (0.27 g, 0.377 mmoles, 22% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *Acetona*) δ ppm 9.19 (1 H, s), 8.41 (1 H, s), 7.86-8.02 (2 H, m), 7.76 (1 H, s). R.T. = 4.28; $[M+H]^+$ = 267.04. Las segundas fracciones de producto fueron combinadas y concentradas al vacío para dar 5-bromo-3-isotiocianatoisoquinolina (0.25 g, 0.377 mmoles, 21% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *Acetona*) δ ppm 9.24 (1 H, s), 8.23 (1 H, d), 8.15 (1 H, d), 7.81 (1 H, s), 7.64 (1 H, t). LCMS: R.T. = 4.61; $[M+H]^+$ = 267.04.

Etapa D: (R)-N-(7-Bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

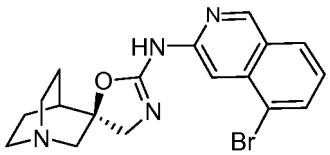


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-

ol (0.207 g, 0.905 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.737 g, 2.263 mmoles) y 7-bromo-3-isotiocianatoisoquinolina (0.24 g, 0.905 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.423 mL, 2.72 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 5-15% de [9:1 de metanol:hidróxido de amonio] en acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron y se purificaron más usando 5-15% [9.5:0.5 de metanol:hidróxido de amonio] en acetato de etilo para dar (R)-N-(7-bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina (0.061 g, 0.156 mmoles, 17% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.96 (1 H, s), 8.12 (1 H, s), 7.66 (2 H, s), 7.32 (1 H, s), 4.01 (1 H, d), 3.73 (1 H, d), 3.35-3.42 (1 H, m), 3.22-3.29 (1 H, m), 2.84-3.17 (4 H, m), 2.13-2.35 (2 H, m), 1.62-1.96 (3 H, m). LCMS: R.T. = 1.76; $[M+]^+$ = 387.21.

Ejemplo 294

((R)-N-(5-Bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



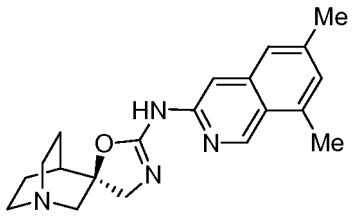
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-

ol (0.207 g, 0.905 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.737 g, 2.263 mmoles) y 5-bromo-3-isotiocianatoisoquinolina (0.24 g, 0.905 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.423 mL, 2.72 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (5-15% [9.5:0.5 de metanol:hidróxido de amonio]-acetato de etilo). Las fracciones deseadas se concentraron y purificaron más usando 5-15% [9.5:0.5 de metanol:hidróxido de amonio] en acetato de etilo para dar (R)-N-(5-bromoisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (0.248 g, 0.634 mmoles, 70% de rendimiento) como un sólido amarillo.

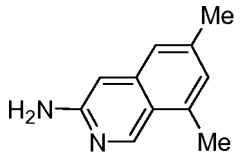
^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.99 (1 H, s), 7.91 (2 H, dd), 7.55 (1 H, br. s.), 7.28 (1 H, t), 3.96 (1 H, d), 3.65 (1 H, d), 3.17-3.26 (1 H, m), 3.03-3.13 (1 H, m), 2.70-2.99 (4 H, m), 2.03-2.30 (2 H, m), 1.47-1.87 (3 H,m). LCMS: R.T. = 1.69; $[M+2]^+$ = 389.21.

Ejemplo 295

(2R)-N-(6,8-Dimetil-3-isoquinolin)-4'H-espiro[4-azabiciclo[2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina

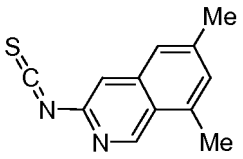


Etapa A: 6,8-Dimetilisoquinolin-3-amina



A una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (1.5 g, 9.3 mmoles) en metanol (4.9 mL) se le añadió (2,4-dimetilfenil)metanamina (1.2 g, 8.9 mmoles) por goteo a temperatura ambiente. El matraz de reacción se puso después en un baño de aceite precalentado y se agitó a 70°C durante 16 horas, después se enfrió y los materiales volátiles se removieron bajo presión reducida. El material crudo se añadió por goteo a ácido sulfúrico (19.7 mL) a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. El matraz se puso después en un baño de hielo-agua, se diluyó con agua (50 mL), y se neutralizó lentamente a pH = 10 con hidróxido de sodio (10 N). Al hacerse básica la mezcla de reacción, se formó un precipitado anaranjado. Este precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 6,8-dimetilisoquinolin-3-amina (1.37 g, 7.95 mmoles, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.82 (s, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.77; $[M+H]^+$ = 173.15.

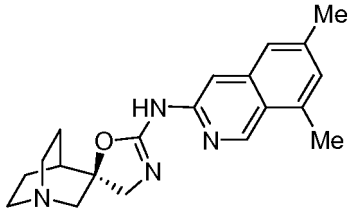
Etapa B: 3-Isotiocianato-6,8-dimetilisoquinolina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-

ona (1.35 g, 5.8 mmoles) en diclorometano (19 mL) a temperatura ambiente se le añadió 6,8-dimetilisoquinolin-3-amina (1 g, 5.8 mmoles). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado y se agitó a 40°C durante 18 horas, luego se enfrió, concentró y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-35% de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-isotiocianato-6,8-dimetilisoquinolina (93.7 mg, 0.437 mmoles, 8%) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, *$CDCl_3$*) δ ppm 9.20 (s, 1 H), 7.36-7.44 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.03; $[M+H]^+$ = 215.1.

Etapa C: (2R)-N-(6,8-Dimetil-3-isoquinolinil)-4'H-espiro[4-azabiciclo[2.2.2]octan-2,3'-[1,3]oxazol]-2'-amina

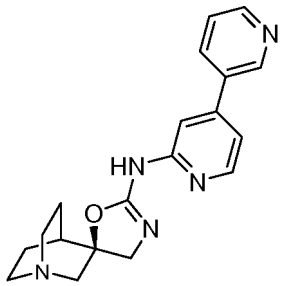


A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (99 mg, 0.43 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1.4 mL) se le añadió trietilamina (0.18 mL, 1.3 mmoles) y 3-isotiocianato-6,8-dimetilisoquinolina (93 mg, 0.43 mmoles). La suspensión se puso en un baño de aceite precalentado y se agitó a 70°C durante 2 horas y 30 minutos. Luego se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.27 mL, 1.7 mmoles) y la mezcla

se agitó a 85°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% [9:1 de metanol:hidróxido de amonio] en cloroformo) seguida por purificación por HPLC preparativa de fase inversa (0-40% [0.1% de TFA]-metanol-agua) para dar (2R)-N-(6,8-dimetil-3-isoquinolin)-4'H-espiro[4-azabicico[2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina como la sal ácido trifluoroacético (24 mg, 0.053 mmoles, 12% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.29 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.43 (s 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.38 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 4.17 (d, J=11.04 Hz, 1 H), 3.94-4.10 (m, 1 H), 3.86 (dd, J=15.06, 2.26 Hz, 1 H), 3.51-3.67 (m, 1 H), 3.37-3.51 (m, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.73 (d, J=3.51 Hz, 1 H), 2.48-2.57 (m, 3 H), 2.30-2.46 (m, 1 H), 1.94-2.28 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. =0.90; $[M+H]^+$ = 337.38.

Ejemplo 296

(R)-N-(3,4'-Bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

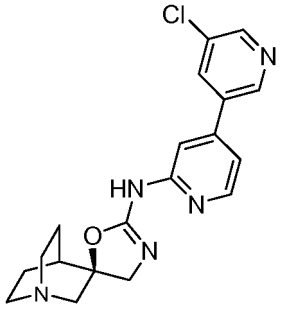


(R)-N-(3,4'-Bipiridin-2'-il)-4H-1'-

azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, ácido piridin-3-ilborónico y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B.** ^{1}H NMR (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.95 (br. s., 2 H), 8.66 (d, *J*=4.6 Hz, 1 H), 8.31 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 8.14 (br. s., 1 H), 7.54 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.26 (br. s., 2 H), 3.85 (br. s., 1 H), 3.58 (s, 1 H), 3.00 (br. s., 2 H), 2.67 (br. s., 4 H), 1.90 (br. s., 2 H), 1.59 (br. s., 2 H), 1.45 (br. s., 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.12; $[M+H]^+$ = 336.18.

Ejemplo 297

(R)-N-(5-Cloro-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

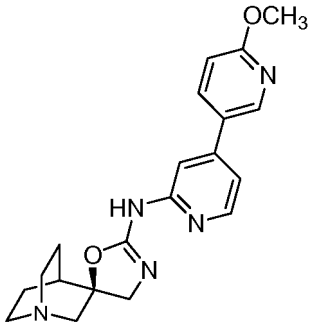


(R)-N-(5-(5-Cloro-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, ácido 5-cloropiridin-3-ilborónico y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)

diclorometano siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B.** ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.92 (s, 2 H), 8.71 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.19-8.39 (m, 2 H), 7.30 (d, *J*=4.3 Hz, 2 H), 3.77-3.95 (m, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H),3.01 (d, *J*=4.9 Hz, 2 H), 2.61-2.86 (m, 4 H), 2.00 (s, 1 H), 1.83-1.96 (m, 1 H), 1.55-1.68 (m, 2 H), 1.40-1.54 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.1; $[M+H]^+$ = 370.09.

Ejemplo 298

(R)-N-(6-Metoxi-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

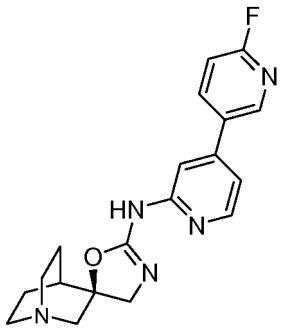


(R)-N-(6-Metoxi-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, ácido 6-metoxipiridin-3-ilborónico y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B.** ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.79-9.21 (m, 1 H), 8.46-8.66 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.97-8.14 (m, 1 H), 6.99-7.27 (m, 2 H), 6.83-6.99 (m, 1

H), 3.92 (s, 4 H), 3.49-3.62 (m, 1 H), 2.99 (d, *J*=4.3 Hz, 2 H), 2.66 (d, *J*=7.6 Hz, 4 H), 1.79-2.05 (m, 2 H), 1.33-1.63 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.98; $[M+H]^+$ = 366.17.

Ejemplo 299

(R)-N-(6-Fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

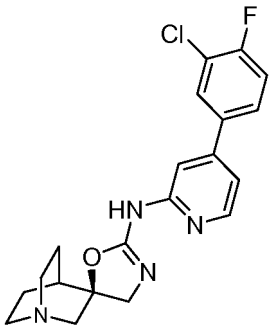


(R)-N-(6-Fluoro-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano, siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B**. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.90-9.17 (m, 1 H), 8.57-8.71 (m, 1 H), 8.31 (d, *J*=5.5 Hz, 2 H), 7.31-7.40 (m, 1 H), 7.01-7.29 (m, 2 H) 3.76-3.95 (m, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 3.01 (br. s., 2 H), 2.68 (br. s., 4 H), 1.95-2.05 (m, 1

H), 1.81-1.95 (m, 1 H), 1.59 (br. s., 2 H), 1.37-1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.68; $[M+H]^+$ 354.09.

Ejemplo 300

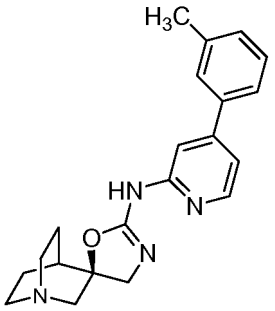
(R)-N-(4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B.** ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.92-9.16 (m, 1 H), 8.28 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.88-8.09 (m, 1 H), 7.66-7.81 (m, 1 H), 7.43-7.63 (m, 1 H), 7.19-7.30 (m, 1 H), 6.99-7.17 (m, 1 H), 3.77-3.94 (m, 1 H), 3.53-3.66 (m, 1 H), 2.99 (br. s., 2 H), 2.67 (br. s., 4 H), 1.82-2.03 (m, 2 H), 1.52-1.66 (m, 2 H), 1.37-1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.65; $[M+H]^+$ = 387.10.

Ejemplo 301

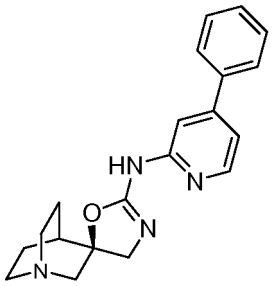
(R)-N-(4-m-Tolilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(4-m-Tolilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, ácido m-tolilborónico y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B**. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.86-9.25 (m, 1 H), 8.26 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 7.45-7.57 (m, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H9, 7.27 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=4.3 Hz, 2 H), 3.76-3.98 (m, 1 H), 3.58 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.99 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.72-2.85 (m, 2 H), 2.67 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 1.83-2.05 (m, 2 H), 1.52-1.64 (m, 2 H), 1.36-1.51 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.54; $[M+H]^+$ = 349.19.

Ejemplo 302

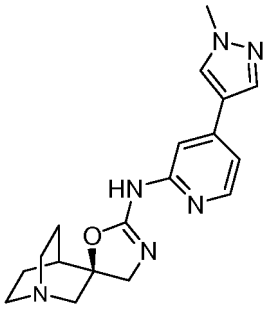
(R)-N-(4-Fenilpiridin-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(4-Fenilpiridin-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B.** ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.91-9.29 (m, 1 H), 8.27 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.38-7.58 (m, 3 H), 6.92-7.27 (m, 2 H), 3.78-3.94 (m, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.91-3.08 (m, 2 H), 2.59-2.87 (m, 4 H), 1.82-2.05 (m, 2 H), 1.59 (br. s., 2 H), 1.36-1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.24; $[M+H]^+$ = 335.15.

Ejemplo 303

(R)-N-(4-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

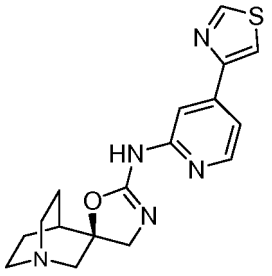


(R)-N-(4-(1-Meti-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)-4H-

1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) diclorometano siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B.** ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.80-9.17 (m, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.14 (d, *J*=5.2 Hz, 1 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.06 (d, *J*=4.3 Hz, 2 H), 3.88 (s, 4 H), 3.56 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 2.98 (br. s., 2 H), 2.60-2.86 (m, 4 H), 1.79-2.07 (m, 2 H), 1.58 (br. s., 2 H), 1.46 (dd, *J*=9.6, 2.6 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.7; $[M+H]^+$ = 339.18.

Ejemplo 304

(R)-N-(4-(Tiazol-4-il)piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

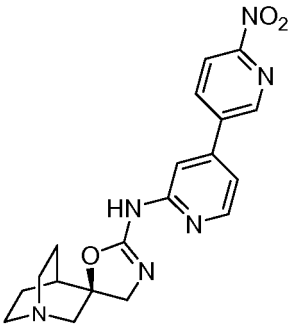


(R)-N-(4-(Tiazol-4-il)piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, 4-(tributilestanil)tiazol y complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B.** ^{1}H RMN

(500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.25 (d, *J*=1.8 Hz, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.27 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 7.23-7.53 (m, 2 H), 3.85 (br. s., 1 H), 3.58 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 3.00 (d, *J*=6.7 Hz, 2 H), 2.73-2.85 (m, 2 H), 2.68 (t, *J*=7.8 Hz, 2 H), 1.84-2.04 (m, 2 H), 1.53-1.68 (m, 2 H), 1.47 (d, *J*=7.0 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.78; $[M+H]^+$ = 342.17.

Ejemplo 305

(R)-N-(6-Nitro-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

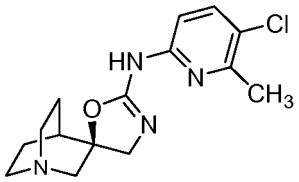


(R)-N-(6-Nitro-3,4'-bipiridin-2'-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir de 4-bromopiridin-2-amina, 2-nitro-5-(4,4,55-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 28, Etapas A-B**. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.06 (br. s., 2 H), 8.52-8.67 (m, 1 H), 8.31-8.46 (m, 2 H), 7.13-7.44 (m, 2 H), 3.78-3.94 (m, 1 H), 3.60 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 3.00 (br. s., 2 H), 2.59-2.84 (m, 4 H), 2.00 (br. s., 2 H), 1.59 (br. s., 2 H), 1.38-1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. =

0.81; $[M+H]^+$ = 381.2.

Ejemplo 306

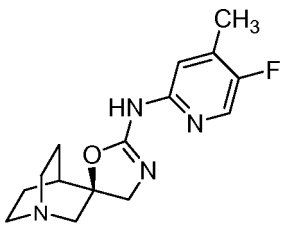
(R)-N-(5-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(5-Cloro-6-metilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23**, **Etapas A-B** usando 5-cloro-6-metilpiridin-2-amina como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.81 (br. s., 1 H), 7.59 (br. s., 1 H), 6.64 (br. s., 1 H), 3.82 (br. s., 1 H), 3.56 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.97 (s, 2 H), 2.58-2.82 (m, 4 H), 248 (br. s., 3 H),1.98 (br. s., 1 H), 1.81-1.93 (m, 1 H), 1.58 (br. s., 2 H), 1.28-1.51 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.89; $[M+H]^+$ = 307.08.

Ejemplo 307

(R)-N-(5-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-bicicoo[2.2.2]octan]-2-amina

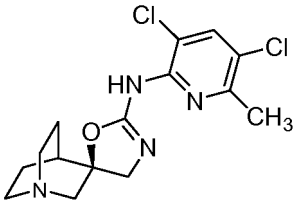


(R)-N-(5-Fluoro-4-metilpiridin-2-il)-4H-1'-

azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, Etapas A-B** usando 5-fluoro-4-metilpiridin-2-amina como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.59-8.97 (m, 1 H), 8.04 (s, 1 H9, 6.50-6.95 (m, 1 H), 3.79 (br. s., 1 H), 3.53 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 2.96 (br. s., 2 H), 2.60-2.84 (m, 4 H), 2.21 (s, 3 H), 1.95 (br. s., 2 H), 1.52-1.66 (m, 2 H), 1.45 (ddd, *J*=6.9, 2.9, 2.7 Hz, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.63 $[M+H]^+$ = 291.12.

Ejemplo 308

(R)-N-(3,5-Dicloro-6-metilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

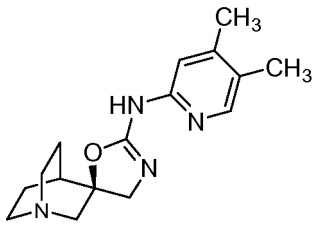


(R)-N-(3,5-Dicloro-6-metilpiridin2—il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, Etapas A-B** usando 3,5-dicloro-6-metilpiridin-2-amina como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.83 (br. s., 1 H), 7.86 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J*=9.8 Hz, 1 H), 3.59 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 3.00 (br. s., 1 H), 2.73-2.84 (m, 1 H), 2.67 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 2.49 (dd, *J*=14.5, 2.0 Hz, 6 H), 2.01 (br. s., 1 H), 1.89 (br. s., 1 H), 1.59 (br. s., 2 H), 1.37-1.51 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.07; $[M+H]^+$ =

341.06.

Ejemplo 309

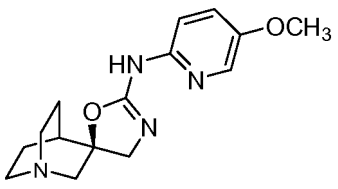
(R)-N-(4,5-Dimetilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(4,5-Dimetilpiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 23, Etapas A-B** usando 4,5-dimetilpiridin-2-amina como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.71-9.29 (m, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 6.28-7.02 (m, 1 H), 3.80 (br. s., 1 H), 3.53 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 2.87-3.03 (m, 2 H), 2.59-2.85 (m, 4 H), 2.04-2.26 (m, 6 H9, 1.80-1.99 (m, 2 H), 1.33-1.64 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.67; $[M+H]^+$ = 287.20.

Ejemplo 310

(R)-N-(5-Metoxipiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

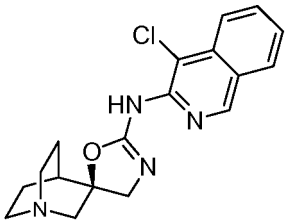


(R)-N-(5-Metoxipiridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los

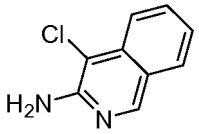
procedimientos generales del **Ejemplo 23**, **Etapas A-B** usando 5-metoxipiridin-2-amina como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.57-9.10 (m, 1 H), 7.91 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J*=8.9, 3.4 Hz, 1 H9, 6.54-7.04 (m, 1 H), 3.72-3.85 (m, 4 H), 3.52 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 2.88-3.03 (m, 2 H), 2.76 (d, *J*=5.8 Hz, 2 H), 2.66 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 1.81-2.02 (m, 2 H), 1.51-1.64 (m, 2 H), 1.38-1.49 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.46; $[M+H]^+$ = 289.17.

Ejemplo 311

(R)-N-(4-Cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



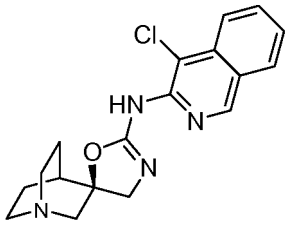
Etapa A: 4-Cloroisoquinolin-3-amina



A isoquinolin-3-amina (2.02 g, 14.0 mmoles) en metanol (60 mL) se le añadió N-clorosuccinimida (2.19 g, 16.4 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró al vacío. El material crudo se sometió a cromatografía (Biotage: 10-100% de acetato de etilo/hexanos) para dar 4-cloroisoquinolin-3-amina (2.1 g, 11.8 mmoles, 84% de rendimiento) como un sólido. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.86 (s, 1 H), 7.93 (d,

J=7.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 7.68 (td, *J*=6.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.24-7.35 (m, 1 H), 6.32 (br. s., 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.50; $[M+H]^+$ = 178.96.

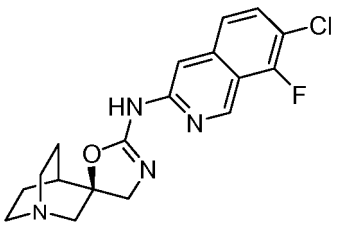
Etapa B: (R)-N-(4-Cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(4-Cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 267, Etapas A-B usando 4-cloroisoquinolin-3-amina (de la etapa A arriba) como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d$_6$*) δ ppm 8.98-9.10 (m, 1 H), 8.57-8.95 (m, 1 H), 7.99-8.18 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 3.84 (d, *J*)9.8 Hz, 1 H), 3.35-3.51 (m, 1 H), 3.02 (d, *J*=5.5 Hz, 2 H9, 2.78 (s, 2 H), 2.61-2.73 (m, 2 H), 2.00 (s, 2 H), 1.55-1.65 (m, 2 H), 1.42-1.54 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.92; $[M+H]^+$ = 343.09.

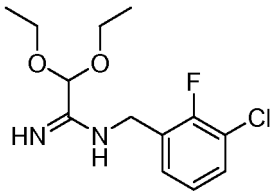
Ejemplo 312

(R)-N-(7-Cloro-8-fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



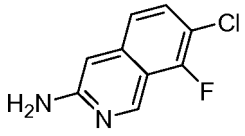
Etapa A: N-(3-Cloro-2-fluorobencil)-2,2-

dietoxiacetimidamida



(3-Cloro-2-fluorofenil)metanamina (1.0 g, 6.27 mmoles) se añadió a una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (1.12 g, 6.96 mmoles) en metanol (10 ml). La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía (Biotage: 100% de acetato de etilo) para dar N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (1.3 g, 4.5 mmoles, 65% de rendimiento) como un aceite viscoso incoloro. ^{1}H RMN (500 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.23-7.40 (m, 2 H), 7.07 (t, *J*=7.9 Hz, 1 H), 4.93 (s, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.50-3.74 (m, 4 H), 1.18-1.35 (m, 6 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.78; $[M+H]^+$ = 289.17.

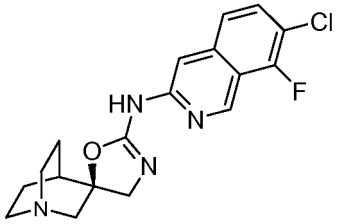
Etapa B: 7-Cloro-8-fluoroisoquinolin-3-amina



A N-(3-cloro-2-fluorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (0.97 g, 3.36 mmoles) se le añadió ácido sulfúrico (4 mL, 75 mmoles). La reacción se calentó a 40°C durante 28 horas. La reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se extinguió con hidróxido de sodio acuoso (~15 M) hasta que la mezcla de reacción estuviera ~pH 7. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y los

materiales orgánicos se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Biotage: 100% de acetato de etilo a 90/10% de acetato de etilo/MeOH) para dar 7-cloro-8-fluoroisoquinolin-3-amina (0.58 g, 2.95 mmoles, 88% de rendimiento) como un polvo. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.97 (s, 1 H), 7.47-7.57 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H9, 6.67 (s, 1 H), 6.33 (s, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.18; $[M+H]^+$ = 196.95.

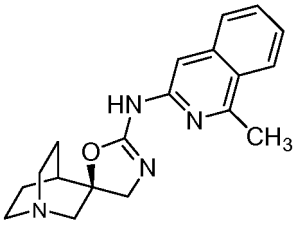
Etapa C: (R)-N-(7-Cloro-8-fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(7-Cloro-8-fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del **Ejemplo 267, Etapas A-B** usando 7-cloro-8-fluoroisoquinolin-3-amina (de la etapa B arriba) como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.19 (d, *J*=2.1 Hz, 1 H), 8.30-8.85 (m, 1 H), 7.68 (br. s., 2 H), 6.93-7.43 (m, 1 H), 3.73-4.10 (m, 1 H), 3.48-3.70 (m, 1 H), 3.02 (br. s., 2 H), 2.59-2.86 (m, 4 H), 1.80-2.08 (m, 2 H), 1.60 (br. s., 2 H), 1.37-1.53 (m, 1 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.22; $[M+H]^+$ = 361.06.

Ejemplo 313

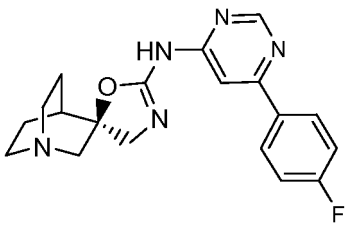
(R)-N-(1-Metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(1-Metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó siguiendo los procedimientos generales del ejemplo 312, etapas A-C usando 1-feniletanamina como el material de partida. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.10 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.60 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.44 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.03-7.33 (m, 1 H), 4.01 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 3.69 (d, *J*=10.1 Hz, 1 H), 3.19-3.31 (m, 2 H), 3.12 (d, *J*=15.0 Hz, 1 H), 2.90-3.01 (m, 5 H), 2.77-2.90 (m, 2 H), 2.17 (br. s., 2 H), 1.58-1.87 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.09; $[M+H]^+$ = 323.16.

Ejemplo 314

(R)-N-(6-(4-Fluorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo{2.2.2]octan]-2-amina

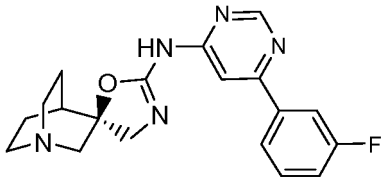


(R)-N-(6-(4-Fluorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-

azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 256, Etapas A-C**, iniciando a partir de 6-cloropirimidin-4-amina y ácido 4-fluorofenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.75 (1 H, s), 7.93-8.11 (2 H, m), 7.06-7.30 (3 H, m), 4.03 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.73 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.18-3.27 (1 H, m), 3.05-3.16 (1 H, m), 2.66-3.00 (4 H, m), 2.01-2.20 (2 H, m), 1.49-1.87 (3 H, m). LC/MS RT = 1.53; $[M+H]^+$ = 354.24.

Ejemplo 315

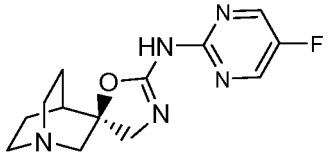
(R)-N-(6-(3-Fluorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]2—amina



(R)-N-(6-(3-Fluorofenil)pirimidin-4-il)-4H-1'azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 26, Etapas A-C**, iniciando a partir de 6-cloropirimidin-4-amina y ácido 3-fluorofenilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.80 (1 H, d, *J*=1.26 Hz),7.71-7.85 (2 H, m), 7.50 (1 H, td, *J*=7.99, 5.92 Hz), 7.11-7.36 (2 H, m), 4.08 (1 H, d, *J*=10.58 Hz),3.80 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.39-3.48 (1 H, m), 3.33 (1 H, s), 2.83-3.20 (4 H, m), 2.10-2.33 (2 H, m), 1.65-1.96 (3 H, m). LC/MS RT = 1.59; $[M+H]^+$ = 354.24.

Ejemplo 316

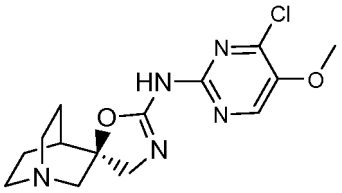
(R)-N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 231**, **Etapas B-C**, iniciando a partir de 2-cloro-5-fluoropirimidina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.50 (2 H, d, *J*=0.76 Hz), 4.03 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.77 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.47-3.57 (1 H, m), 3.36-3.43 (1 H, m), 3.01-3.24 (4 H, m), 2.15-2.40 (2 H, m), 1.68-2.03 (3 H, m). LC/MS RT = 0.30; $[M+H]^+$ = 278.19.

Ejemplo 317

(R)-N-(4-Cloro-5-metoxipirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

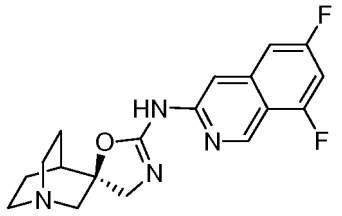


(R)-N-(4-Cloro-5-metoxipirimidin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 231**, **Etapas B-C**, iniciando a partir de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.99 (1 H, s), 4.13 (1 H, d, *J*=10.83 Hz), 3.91 (4

H, d, *J*=10.83 Hz), 3.76-3.84 (1 H, m), 3.64-3.71 (1 H, m), 3.30-3.51 (4 H, m), 2.43-2.52 (1 H, m), 2.37 (1 H, d, *J*=3.27 Hz), 2.09 (1 H, dd, *J*=9.32, 4.78 Hz), 1.88-2.03 (2 H,m). LC/MS RT = 0.30; $[M+H]^+$ = 278.19.

Ejemplo 318

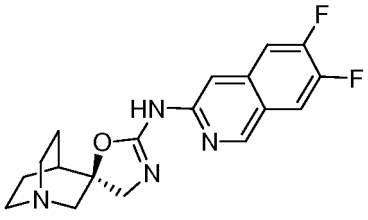
(R)-N-(6,8-Difluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6,8-Difluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 279**, **Etapas A-D**, iniciando a partir de (3,5-difluorofenil)metanamina. MS /LC/MS) R.T. = 1.42; $[M+H]^+$ = 345.26.

Ejemplo 319

(R)-N-(6,7-Difluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

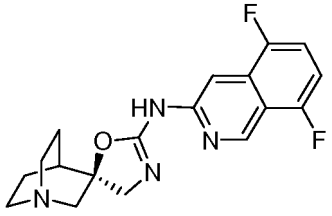


(R)-N-(6,7-Difluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó

a partir del método del **Ejemplo 279**, **Etapas A-D**, iniciando a partir de (3,4-difluorofenil)metanamina. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.97 (1 H, s), 7.73-7.91 (1 H, m), 7.58 (1 H, dd, *J*=11.14, 7.78 Hz), 7.30 (1 H, s), 4.01 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.71 (1 H,d, *J*=10.07 Hz), 3.31 (1 H, br. s.), 3.14-3.24 (1 H, m), 3.03 (2 H, d, *J*=7.32 Hz), 2.83-2.98 (2 H, m), 2.20 (2 H, br. s.), 1.61-1.91 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.45; $[M+H^+$ = 345.26.

Ejemplo 320

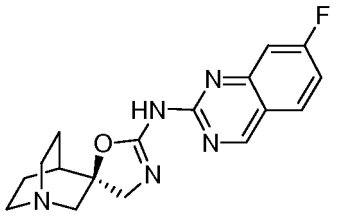
(R)-N-(5,8-Difluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(5,8-Difluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 279**, **Etapas A-D**, iniciando a partir de (2,5-difluorofenil)metanamina. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.25 (1 H, s), 7.43 (1 H, br. s.), 7.20-7.34 (1 H, m), 6.91-7.12 (1 H, m), 4.04 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.74 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.30 (1 H, br. s.), 3.13-3.23 (1 H, m),3.03 (2 H, d, *J*=7.63 Hz), 2.82-2.96 (2 H, m), 2.21 (2 H, br. s.), 1.58-1.92 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.37; $[M+H]^+$ = 345.33.

Ejemplo 321

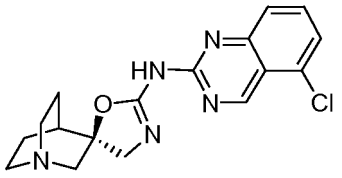
(R)-N-(7-Fluoroquinazolin-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(7-Fluoroquinazolin-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó a partir del método del **Ejemplo 239**, **etapas A-B**, iniciando a partir de 7-fluoroquinazolin-2-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.22 (1 H, s), 7.95 (1 H, dd, *J*=8.81, 6.04 Hz), 7.47 (1 H, dd, *J*=10.45, 2.14 Hz), 7.24 (1 H, td, *J*=8.75, 2.39 Hz), 4.07 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.77 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.25 (1 H, s), 3.07-3.17 (1 H, m), 2.89-3.02 (2 H, m), 2.75-2.88 (2 H, m), 2.04-2.26 (2 H, m), 1.50-1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.06; $[M+H]^+$ = 328.33.

Ejemplo 322

(R)-N-(5-Cloroquinazolin-2-il)-4H-1′-azaspiro[oxazol-5,3′-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

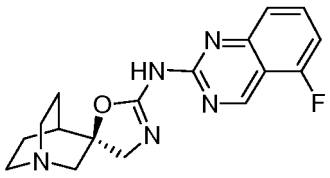


(R)-N-(5-Cloroquinazolin-2-il)-4H-1′-

azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 239**, **etapas A-B**, iniciando a partir de 5-cloroquinazolin-2-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.53 (1 H, s), 7.62-7.84 (2 H, m), 7.47 (1 H, dd, *J*=6.80, 1.51 Hz), 4.09 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.80 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.36 (1 H, s), 3.15-3.24 (1 H, m), 3.00 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.79-2.95 (2 H, m), 2.05-2.32 (2 H, m), 1.53-1.87 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.36; $[M+H]^+$ = 344.29.

Ejemplo 323

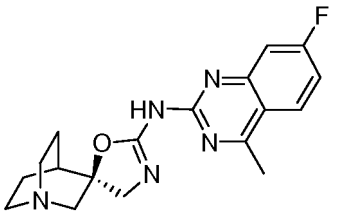
(R)-N-(5-Fluoroquinazolin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(5-Fluoroquinazolin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 239**, **etapas A-B**, iniciando a partir de 5-fluoroquinazolin-2-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.46 (1 H, s), 7.77 (1 H, td, *J*=8.18, 6.30 Hz), 7.63 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.00-7.20 (1 H, m), 4.08 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.77 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.25 (1 H, s), 3.07-3.17 (1 H,m), 2.94 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.72-2.88 (2 H, m), 2.05-2.21 (2 H, m), 1.48-1.83 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.10; $[M+H]^+$ = 328.33.

Ejemplo 324

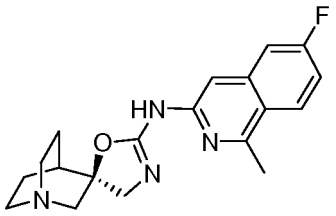
(R)-N-(7-Fluoro-4-metilquinazolin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(7-Fluoro-4-metilquinazolin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 239**, **etapas A-B**, iniciando a partir de 7-fluoro-4-metilquinazolin-2-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.13 (1 H, dd, *J*=9.07, 6.04 Hz), 1 H, dd, *J*=10.45, 2.64 Hz), 7.22 (1 H, td, *J*=8.81, 2.77 Hz), 4.06 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.75 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.23 (1 H, s), 3.06-3.15 (1 H, m), 2.94 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 2.73-2.88 (5 H, m), 2.06-2.24 (2 H, m), 1.51-1.86 (3 H, m). MS /LC/MS) R.T. = 1.25; $[M+H]^+$ = 342.29

Ejemplo 325

(R)-N-(6-Fluoro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

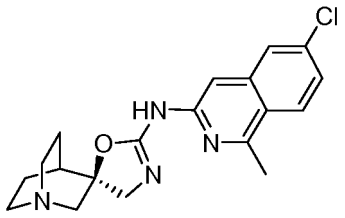


(R)-N-(6-Fluoro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-

1'azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 279, etapas A-D**, iniciando a partir de (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.23 (1 H, dd, *J*=9.16, 5.49 Hz), 7.44 (1 H, dd, *J*=9.92, 2.59 Hz), 7.22-7.38 (2 H, m),4.17 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 3.94 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.71-3.79 (1 H, m), 3.61-3.69 (1 H, m), 3.39-3.49 (1 H, m), 3.33-3.39 (3 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.49 (1 H, br. s.), 2.37 (1 H, tt, *J*=10.07, 3.36 Hz), 2.05-2.16 (1 H, m), 1.93-2.05 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.47; $[M+H]^+$ = 341.25.

Ejemplo 326

(R)-N-(6-Cloro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

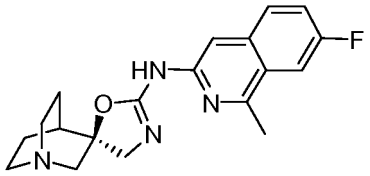


(R)-N-(6-Cloro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 279, etapas A-D**, iniciando a partir de 1-(4-clorofenil)etanamina. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.23 (1 H, dd, *J*=9.16, 5.49 Hz), 7.44 (1 H, dd, *J*=9.92, 2.59 Hz), 7.22-7.38 (2 H, m), 4.17 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 3.94 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.71-3.79 (1 H, m), 3.61-3.69 (1 H, m), 3.39-3.49 (1 H, m), 3.33-3.39 (3 H, m), 2.95 (3 H, s), 2.49

(1 H. br. s.), 2.37 (1 H, tt, *J*=10.07, 3.36 Hz), 2.05-2.16 (1 H, m), 1.93-2.05 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.79; $[M+H]^+$ = 357.28.

Ejemplo 327

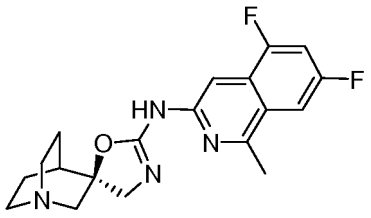
(R)-N-(7-Fluoro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(7-Fluoro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-bicico[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 279, etapas A-D**, iniciando a partir de 1-(3-fluorofenil)etanamina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.55-7.81 (2 H, m), 7.38 (1 H, t, *J*=7.55 Hz), 7.16 (1 H, br. s.), 3.95 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), .364 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.20 (1 H, d, *J*=14.86 Hz), 3.01-3.13 (1 H, m), 2.63-2.97 (7 H, m), 2.11 (2 H, br. s.), 1.41-1.81 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.63; $[M+H]^+$ = 341.32.

Ejemplo 328

(R)-N-(5,7-Difluoro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

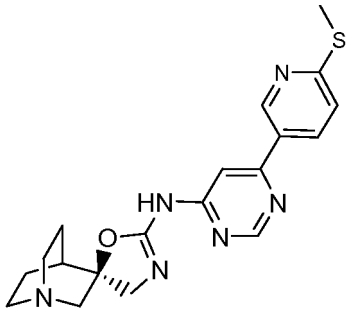


(R)-N-(5,7-Difluoro-1-metilisoquinolin-3-il)-4H-1'-

azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 279**, **etapas A-D**, iniciando a partir de 1-(3,5-difluorofenil)etanamina. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 7.78 (1 H, d, *J*=9.77 Hz), 7.39-7.55 (2 H, m), 4.31 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 4.11 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 3.88-3.97 (1 H, m), 3.79-3.86 (1 H, m), 3.55 (1 H, t, *J*=11.90 Hz), 3.37-3.47 (3 H, m), 3.00 (3 H, s), 2.64 (1 H, br. s.), 2.32-2.45 (1 H, m), 2.18 (1 H, ddd, *J*=11.71, 7.13, 6.94, 6.56 Hz), 1.99-2.13 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.67; $[M+H]^+$ = 359.22.

Ejemplo 329

(R)-N-(6-(6-(Metiltio)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

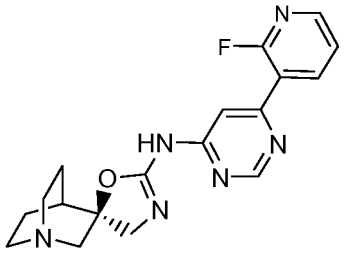


(R)-N-(6-(6-(Metiltio)piridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 261**, **etapas A-B**, iniciando a partir de 6-(6-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-amina. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.02 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 8.78 (1 H, s), 8.20 (1 H, dd, *J*=8.44, 2.39 Hz), 7.36 (1 H, d, *J*=8.56 Hz), 7.26 (1 H, br. s.), 4.06 (1 H, d, *J*=10.58 Hz), 3.77 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.34 (1 H, s),3.14-3.22 (1 H,

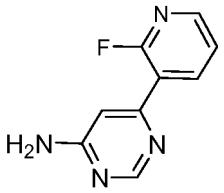
m), 2.82-3.08 (4 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.08-2.24 (2 H, m), 1.60-1.88 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 3.09; $[M+H]^+$ = 383.2.

Ejemplo A 330

(R)-N-(6-(2-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



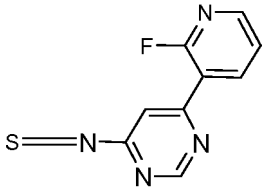
Etapa A: 6-(2-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-amina



Una mezcla de 6-cloropirimidin-4-amina (1.5 g, 11.58 mmoles), ácido 2-fluoropiridin-3-ilborónico (2.039 g, 14.47 mmoles) y Na_2CO_3 (3.68 g, 34.7 mmoles) se suspendió en una mezcla de dioxano (15 mL)/EtOH (2 mL)/agua (3 mL). La mezcla se calentó en el sintetizador de microondas a 125°C durante 20 minutos, se concentró y purificó en un cartucho de gel de sílice usando 10-60% de acetato de etilo en hexanos, luego 5-25% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio en acetato de etilo para dar un sólido blanquecino (1.5 g, 7.89 mmoles, 68%). ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.57 (1 H, ddd, *J*=9.95, 7.68, 2.01 Hz), 8.48 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.33 (1 H, td, *J*=3.02, 2.01 Hz), 7.51 (1 H, ddd, *J*=7.37, 4.97, 2.01 Hz),

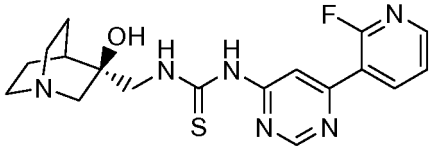
7.12 (2 H, br. s.), 6.96 (1 H, d, *J*=1.26 Hz). MS (LC/MS) R.T. =0.43; $[M+H]^+$ = 191.15.

Etapa B: 4-(2-Fluoropiridin-3-il)-6-isotiocianatopirimidina



A una solución de 6-(2-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-amina (0.3 g, 1.577 mmoles) en DMF se le añadió NaH (0.126 g, 3.15 mmoles). Se continuó agitando durante 1.5 hora y se añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (0.366 g, 1.577 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se purificó en gel de sílice usando 10-15% de acetato de etilo en hexanos para dar un sólido anaranjado (0.133 g, 0.573 mmoles, 36%). MS (LC/MS) R.T. = 2.48; $[M+H]^+$ = 233.08.

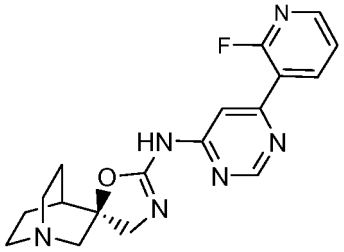
Etapa C: (S)-1-(6-(2-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)tiourea



A 4-(2-fluoropiridin-3-il)-6-isotiocianatopirimidina (0.18 g, 0.775 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.631 g, 1.938 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-

(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.178 g, 0.775 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 0-10% de 9.5:0.5 de metanol:hidróxido de amonio en acetato de etilo para dar un sólido amarillo (0.2 g, 0.515 mmoles, 66%). MS (LC/MS) R.T. = 1.82; $[M+H]^+$ = 389.27.

Etapa D: (R)-N-(6-(2-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina)

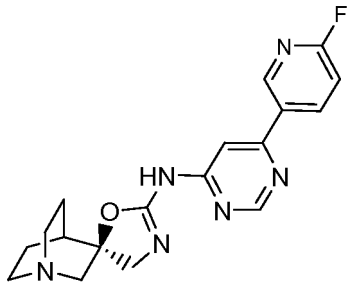


A una suspensión de ((S)-1-(6-(2-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-3-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)tiourea (0.2 g, 0.515 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadieron Cs_2CO_3 (0.168 g, 0.515 mmoles) y DIC (0.241 mL, 1.545 mmoles). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego a 60°C durante 3 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice usando 2-7% de 9.5:0.5 de metanol:hidróxido de amonio en acetato de etilo para dar (R)-N-(6-(2-fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina como un sólido amarillo pálido (0.029 g, 0.081 mmoles, 16%). ^{1}H RMN

(400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.83 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.55 (1 H, ddd, *J*=9.76, 7.62, 2.01 Hz), 8.29 (1 H, dt, *J*=3.02, 1.51 Hz), 7.46 (1 H, ddd, *J*=7.37, 5.10, 1.89 Hz), 7.33 (1 H, s), 4.06 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.76 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.25 (1 H, s), 3.09-3.19 (1 H, m), 2.95 (2 H, t, *J*=7.68 Hz), 7.74-2.91 (2 H, m), 2.04-2.26 (2 H, m), 1.55-1.87 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.24; $[M+H]^+$ = 355.28.

Ejemplo 331

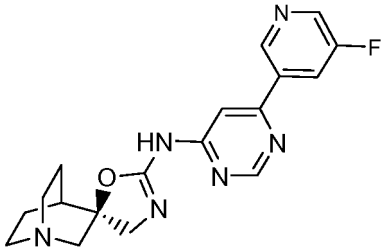
(R)-N-(6-(6-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6-(6-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 330**, **etapas A-D**, iniciando a partir de ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.88 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 8.82 (1 H, s), 8.51-8.60 (1 H, m), 7.25 (1 H, s), 7.19 (1 H, dd, *J*=8.56, 2.52 Hz), 4.06 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.76 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.22 (1 H, s), 3.07-3.14 (1 H, m), 2.86-2.98 (2 H, m), 2.70-2.87 (2 H, m), 2.03-2.20 (2 H, m), 1.54-1.87 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.21; $[M+H]^+$ = 355.28.

Ejemplo 332

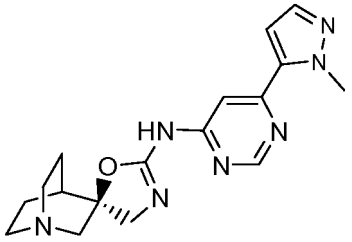
(R)-N-(6-(5-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



(R)-N-(6-(5-Fluoropiridin-3-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 330, etapas A-D**, iniciando a partir de ácido 5-fluoropiridin-3-ilborónico. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.06 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.81 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 8.56 (1 H, d, *J*=2.77 Hz), 8.26 (1 H, dt, *J*=9.82, 2.27 Hz), 7.30 (1 H, br. s.), 4.06 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.75 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.16-3.26 (1 H, m), 3.04-3.15 (1 H, m), 2.86-3.00 (2 H, m), 2.81 (2 H, t, *J*=7.30 Hz), 2.01-2.22 (2 H, m), 1.52-1.84 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.20; $[M+H]^+$ = 355.28.

Ejemplo 333

(R)-N-(6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

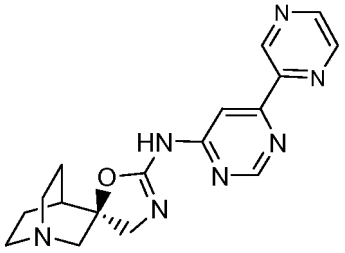


((R)-N-(6-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il)-

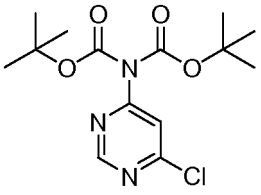
4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del **Ejemplo 330, etapas A-D**, iniciando a partir de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ^{1}H RMN (500 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.89 (1 H, s), 7.54 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 7.28 (1 H, br. s.), 6.84 (1 H, d, *J*=2.14 Hz), 4.23 (3 H, s), 4.18 (1 H, d, *J*=10.99 Hz), 3.98 (1 H, d, *J*=10.68 Hz), 3.81-3.88 (1 H, m), 3.72-3.80 (1 H, m), 3.53 (1 H, t, *J*=11.75 Hz), 3.34-3.46 (3 H, m), 2.53 (1 H, br. s.), 2.33-2.45 (1 H, m), 2.10-2.22 (1 H, m), 1.97-2.12 (2 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.15; $[M+H]^+$ = 340.29.

Ejemplo 334

(R)-N-(6-(Pirazin-2-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



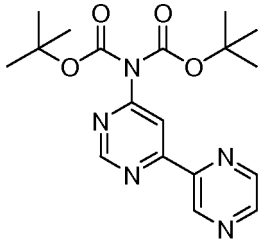
Etapa A: 6-[Bis(ter-Butoxicarbonil)amino]-4-cloropirimidina



6-Cloropirimidin-4-amina (4.1 g, 31.6 mmoles) se suspendió en acetonitrilo. Se añadieron DMAP (0.966 g, 7.91

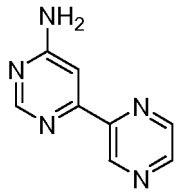
mmoles) y dicarbonato de di-*ter*-butilo (14.74 g, 67.5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante gel de sílice usando 0-15% de acetato de etilo en hexanos para dar 6[bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]-4-cloropirimidina como un sólido blanco (6.27 g, 19.01 mmoles, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.69 (1 H, d, *J*=0.76 Hz), 7.88 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 1.58 (18 H, s).

Etapa B: 6[Bis(ter-butoxicarbonil)amino]-4-(2'-pirazinil)pirimidina



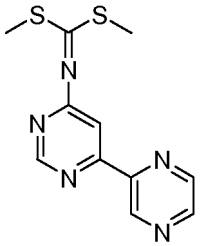
6-Bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]-4-cloropirimidina (1.608 g, 4.88 mmoles), 2-(tributilestaño)pirazina (1.5 g, 4.06 mmoles) y $Pd(Ph_3P)_4$ (0.225 g, 0.195 mmoles) se combinaron en tolueno, se enjuagaron con nitrógeno y se calentaron bajo reflujo durante 17 horas, se enfriaron a la temperatura ambiente, se concentraron y purificaron en gel de sílice usando 10% de acetato de etilo en hexanos, luego 20-50% de acetato de etilo en hexanos para dar un sólido amarillo (0.94 g, 2.507 mmoles, 62%). ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 9.67 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 9.05 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.60-8.77 (3 H, m), 1.59 (18 H, s).

Etapa C: 6-(Pirazin-2-il)pirimidin-4-amina



Ácido trifluoroacético (2.77 mL, 36.0 mmoles) se añadió a una solución de 6-[bis(*ter*-butoxicarbonil)amino]-4-(2'-pirazinil)pirimidina (1.344 g, 3.60 mmoles) en diclorometano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo y se añadió cuidadosamente $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se aisló, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.44 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 8.63-8.86 (2 H, m), 8.51 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 7.38 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.17 (2 H, br. s.). MS (LC/MS) R.T. = 0.37; $[M+H]^+$ = 174.23.

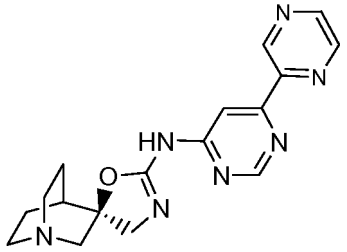
Etapa D: 6-(Pirazin-2-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 6-(pirazin-2-il)pirimidin-4-amina (0.2 g, 1.155 mmoles) en DMF se le añadieron NaOH (0.115 mL, 2.310 mmoles), CS_2 (0.174 mL, 2.89 mmoles), NaOH (0.115 mL, 2.310 mmoles) y MeI (0.181 mL, 2.89 mmoles) a intervalos de

15 minutos. Se continuó agitando durante 1.5 horas y la mezcla se vertió en agua. El sólido anaranjado se separó, se lavó con agua, se secó para dar un sólido amarillo brillante (0.14 g, 0.505 mmoles, 44%). MS (LC/MS) R.T. = 3.19; $[M+H]^+$ = 278.19.

Etapa E: (R)-N-(6-(Pirazin-2-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

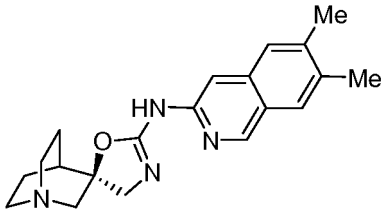


Una mezcla de 6-(pirazin-2-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (0.139 g, 0.501 mmoles), Cs_2CO_3 (0.408 g, 1.253 mmoles) y diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (0.115 g, 0.501 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó en gel de sílice usando 0-10% de 9.5:0.5 de metanol:hidróxido de amonio en acetato de etilo para dar (R)-N-(6-(pirazin-2-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina como un sólido blanquecino (0.066 g, 0.194 mmoles, 39%). ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.46 (1 H, d, *J*=1.51 Hz), 8.83 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.67-8.71 (1 H, m), 8.66 (1 H, d, *J*=2.52 Hz), 7.77 (1 H, br. s.), 4.05 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.75 (1 H, d, *J*=10.32 Hz), 3.18-3.26 (1 H, m), 3.04-3.15 (1 H, m), 2.87-

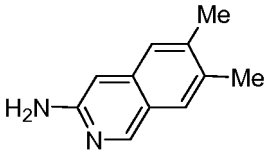
3.00 (2 H, m), 2.70-2.85 (2 H, m), 2.04-2.19 (2 H, m), 1.54-1.83 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.97; $[M+H]^+$ = 338.29.

Ejemplo 335

(2R)-N-(6,7-Dimetil-3-isoquinolinil)-4'H-spiro[4-azabiciclo[2.2.2]octan-2,5-[1,3]oxazol]-2'-amina



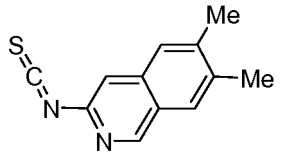
Etapa A: 6,7-Dimetilisoquinolin-3-amina



A una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (1.50 g, 9.32 mmoles) en metanol (4.9 mL) se le añadió (3,4-dimetilfenil)metanamina (1.20 g, 8.88 mmoles) por goteo a temperatura ambiente. El matraz de reacción se puso después en un baño de aceite precalentado y se agitó a 70°C durante 16 horas. Después de ese tiempo, el matraz se removió del baño de aceite y se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida y el material crudo se añadió por goteo a ácido sulfúrico (19.7 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 72 horas, luego el matraz se puso en un baño de hielo-agua, se diluyó con agua (50 mL), y se neutralizó lentamente a pH = 10 con hidróxido de sodio (10 N). Al

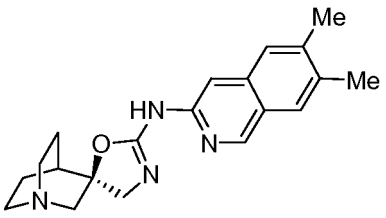
hacerse básica la mezcla de reacción se formó un precipitado anaranjado. Este precipitado se filtró, se lavó con agua, y se secó para dar una mezcla (2:1) de 6,7-dimetilisoquinolin-3-amina y 5,6-dimetilisoquinolin-3-amina (1.68 g, 9.75 mmoles, >100%). MS (LC/MS) R.T. = 0.32; $[M+H]^+$ = 173.13.

Etapa B: 3-Isotiocianato-6,7-dimetilisoquinolina



A una solución de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1.35 g, 5.81 mmoles) en diclorometano (19 mL) a temperatura ambiente se le añadió una mezcla (2:1) de 6,7-dimetilisoquinolin-3-amina y 5,6-dimetilisoquinolin-3-amina (1.00 g, 5.81 mmoles). La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite precalentado y se agitó a 40°C durante 18 horas, luego se enfrió, concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-35% de acetato de etilo en hexanos) para dar una mezcla (2:1) de 3-isotiocianato-6,7-dimetilisoquinolina y 3-isotiocianato-5,6-dimetilisoquinolina (186 mg, 0.869 mmoles, 15%) como un sólido amarillo. MS (LC/MS) R.T. = 2.06; $[M+H]^+$ = 215.1.

Etapa C: (2R)-N-(6,7-Dimetil-3-isoquinolinil)-4'H-spiro[4-azabiciclo{2.2.2]octan-2,5'-[1.3]oxazol]-2'-amina



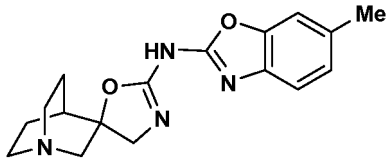
A diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-

ol (99 mg, 0.43 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1.4 mL) se le añadió trietilamina (0.181 mL, 1.30 mmoles) y una mezcla (2:1) de 3-isotiocianato-6,7-dimetilisoquinolina y 3-isotiocianato-5,6-dimetilisoquinolina (93 mg, 0.43 mmoles). La suspensión se puso en un baño de aceite precalentado y se agitó a 80°C durante 2 horas y 30 minutos. Luego se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.270 mL, 1.74 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio en cloroformo) seguida por purificación mediante HPLC preparatoria de fase inversa (0-40% de TFA-metanol-agua). Las fracciones de producto se combinaron y concentraron al vacío para dar una mezcla (2:1) de (2R)-N-(6,7-dimetil-3-isoquinolinil)-4'H-spiro[4-azabiciclo{2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina y (2R)-N-(5,6-dimetil-3-isoquinolinil)-4'H-spiro[4-azabiciclo{2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina como las sales ácido trifluoroacético. Los dos regioisómeros se separaron usando una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 250 mm, 5 µm) con una fase móvil que consistía en 40% de metanol (0.1% de DEA) en CO_2, detectado a 215 nM, para producir (2R)-N-(6,7-dimetil-3-isoquinolinil)-4'H-spiro[4-azabiciclo[2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina como un sólido blanco (5.0 mg, 0.015 mmoles, 3% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.87 (1 H, s), 7.90 (1 H, s), 7.67

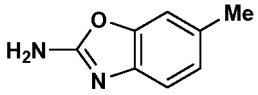
(1 H, s), 7.50 (1 H, s),3.97 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 3.65 (1 H, d, *J*=10.0 Hz), 3.19-3.27 (1 H, m), 3.04-3.17 (1 H, m), 2.94 (2 H, d, *J*=7.5 Hz), 2.76-2.90 (2 H, m), 2.38-2.50 (6 H, m), 2.11-2.21 (2 H, m), 1.57-1.85 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 0.92; $[M+H]^+$ = 337.22.

Ejemplo 336

(2R)-N-(6-Metil-1,3-benzoxazol-2-il)-4'H-spiro[4-azabiciclo[2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina



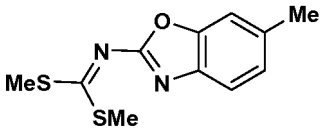
Etapa A: 6-Metilbenzo[d]oxazol-2-amina



Un matraz de fondo redondo y secado en horno se cargó con di(1H-imidazol-1-il)metanimina (1.40 g, 8.69 mmoles), 2-amino-5-metilfenol (713 mg, 5.79 mmoles) y THF anhidro (20ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se llevó a reflujo bajo N_2 (g) durante 2 horas. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30% 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo) para dar benzo[d]oxazol-2-amina (792 mg, 5.35 mmoles, 92% de rendimiento), como un sólido gris. ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.19-7.34 (1 H, m), 7.11 (1 H, s), 7.01

(1 H, d, *J*=7.8 Hz), 5.60 (2 H, br. s.), 2.43 (3 H, s). MS (LC/MS) R.T. = 0.89; $[M+H]^+$ = 149.09.

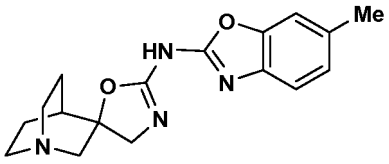
Etapa B: 6-Metilbenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 6-metilbenzo[d]oxazol-2-amina (200 mg, 1.35 mmoles) en DMF (1.4 mL) se le añadió hidróxido de sodio 20.0 M (135 µL, 2.70 mmoles). La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de que se añadiera disulfuro de carbono (203 µL, 3.37 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 20.0 M (135 µL, 2.70 mmoles) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente se añadió yodometano (203 µL, 3.24 mmoles) por goteo. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos, tiempo después del cual se había formado un precipitado voluminoso. La mezcla se vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 6-metilbenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (289 mg, 1.14 mmoles, 85% de rendimiento) como un sólido café. MS (LC/MS) R.T. = 1.88; $[M+H]^+$ =

252.95.

Etapa C: (2R)-N-(6-Metil-1,3-benzoxazol-2-il)-4'H-spiro[4-azabiciclo{2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina

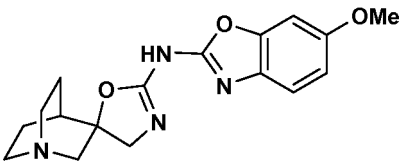


Un frasco de 10 ml se cargó con (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol•HCl (38.2 mg, 0.198 mmoles, DMF (2 mL), Cs_2CO_3 (129 mg, 0.396 mmoles) y 6-metilbenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (50 mg, 0.198 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora antes de que se diluyera con metanol, y se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (0-100% de TFA-metanol-agua) para dar (2R)-N-(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)-4'H-spiro[4-azabiciclo[2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina como la sal ácido trifluoroacético (55.3 mg, 0.123 mmoles, 62% de rendimiento) como una goma parda. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (br. s., 1 H), 9.15 (br. s., 1 H), 7.33 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.06 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J*=10.29 Hz, 1 H), 3.64-3.80 (m, 2 H), 3.34-3.44 (m, 1 H), 3.20-3.34 (m, 3 H), 2.44 (br. s., 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.08-2.20 (m, 1 H), 1.80-2.03 (m, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.367, $[M+H]^+$ =

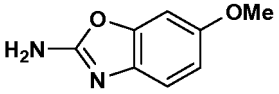
313.2.

Ejemplo 337

(2R)-N-(6-Metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-4'H-spiro[4-azabiciclo[2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina

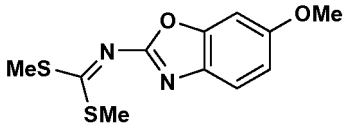


Etapa A: 6-Metoxibenzo[d]oxazol-2-amina



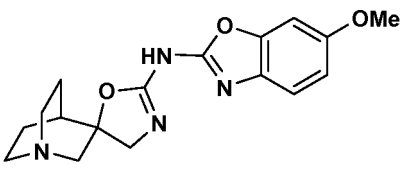
Un matraz de fondo redondo secado en horno se cargó con di(1H-imidazol-1-il)metanimina (500 mg, 3.10 mmoles), 2-amino-5-metoxifenol-HCl (365 mg, 2.07 mmoles), trietilamina (288 µL, 2.07 mmoles) y THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se llevó a reflujo bajo N_2 (g) durante 20 horas para dar conversión completa con base en LC/MS. El solvente se removió al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (30-80% de acetato de etilo en hexanos) para dar 6-metoxibenzo[d]oxazol-2-amina (307 mg, 1.87 mmoles, 90% de rendimiento), como un sólido café. ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 7.28 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 6.92 (1 H, d, *J*=2.4 Hz), 6.80 (1 H, dd, *J*=8.5, 2.1 Hz), 5.28 (2 H, br. s.), MS (LC/MS) R.T. = 1.51; $[M+H]^+$ = 165.00.

Etapa B: 6-Metoxibenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una suspensión de 6-metoxibenzo[d]oxazol-2-amina (238 mg, 1.45 mmoles) en DMF (2.0 mL) se le añadió hidróxido de sodio 20.0 M (145 µL, 2.90 mmoles). La mezcla se dejó agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de que se añadiera disulfuro de carbono (219 µL, 3.62 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una porción adicional de hidróxido de sodio 20.0 M (145 µL, 2.90 mmoles) y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 minutos. Finalmente se añadió por goteo yodometano (218 µL, 3.48 mmoles). La mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales, tiempo después del cual se había formado un precipitado voluminoso. La mezcla se vertió en agua y los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar 6-metoxibenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo. El material se usó sin caracterización.

Etapa C: (2R)-N-(6-Metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)-4'H-spiro[4-azabiciclo{2.2.2]octan-2,5'-[1,3]oxazol]-2'-amina

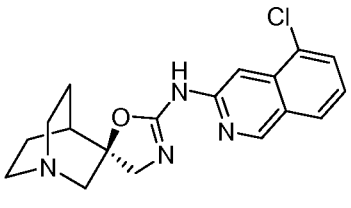


Un frasco de 10 ml se cargó con (S)-3-

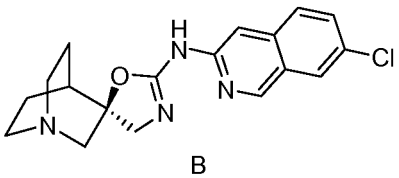
(aminometil)quinuclidin-3-ol•HCl (24.5 mg, 0.127 mmoles), DMF (2 mL), Cs_2CO_3 (83 mg, 0.25 mmoles) y 6-metoxibenzo[d]oxazol-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (34 mg, 0.13 mmoles) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con metanol y se purificó mediante HPLC preparatoria de fase inversa (0-100% de TFA-metanol-agua) para dar (R)-N-(6-metoxibenzo[d]oxazol-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina como la sal ácido trifluoroacético (7.2 mg, 0.014 mmoles, 11% de rendimiento) como una goma parda. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 9.95 (br. s., 1 H), 9.10 (br.s., 1 H), 7.34 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J*=8.53, 2.51 Hz, 1 H), 3.99 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H), 3.87 (d, *J*=10.54 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.63-3.78 (m, 2 H), 3.34-3.44 (m, 1 H), 3.20-3.32 (m, 3 H), 2.43 (m, 1 H), 2.09-2.19 (m, 1 H), 1.91-2.02 (m, 1 H), 1.80-1.91 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.867, $[M+H]^+$ = 329.28.

Ejemplos 338 A y 338 B

(R)-N-(5-Cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (A) y (R)-N-(7-cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (B)

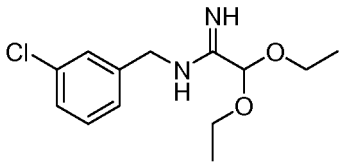


A



B

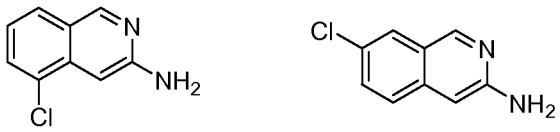
Etapa A: N-(3-Clorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida



En un tubo sellado y enjuagado con nitrógeno se pusieron 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (2 g, 12.41 mmoles) en metanol (6 mL) y (3-clorofenil)metanamina (1.444 mL, 11.82 mmoles). El tubo se tapó y se calentó a 70°C. Después de 18 horas, la reacción se enfrió a la temperatura ambiente y la reacción se concentró para producir N-(3-clorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamidea (2.3 gramos, 8.5 mmoles, 71%) como un aceite amarillo.

^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 7.14-7.50 (m, 4 H), 4.80 (br. s., 1 H) 4.29 (br. s., 2 H) 4.05 (q, *J*=7.11 Hz, 1 H) 3.40-3.73 (m, 4 H) 2.01 (s, 1 H) 1.05-1.29 (m, 6 H) LC/MS RT=1.12 minutos, [M+H]=271.09.

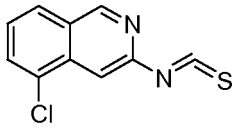
Etapa B: 5- y 7-Cloro-isoquinolin-3-amina

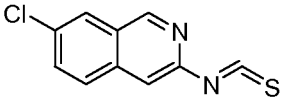


En un matraz se pusieron N-(3-clorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (1.9 g, 7.02 mmoles) y ácido sulfúrico (14 mL, 263 mmoles). Esto se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se neutralizó después a pH 9 usando NaOH 10 N. El precipitado resultante se disolvió en diclorometano y la capa de agua se lavó con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron para dar los

regioisómeros anteriores (1.1 gramos, 6.1 mmoles, 88%) en una relación 2:1 de 7-cloroisoquinolin-3-amina a 5-cloroisoquinolin-3-amina. Esta mezcla de regioisómeros se pasó a la siguiente etapa sin separación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm 8.89 (s, 1 H) 8.81 (s, 2 H) 7.90 (d, *J*=2.26 Hz, 2 H) 7.82 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.65 (dd, *J*=7.28, 1.00 Hz, 1 H) 7.58 (d, *J*=9.03 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=9.03, 2.26 Hz, 2 H) 7.07-7.19 (m, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.64 (s, 2 H) 6.28 (s, 2 H) 6.05 (s, 4 H) LC/MS R.T. = 0.955 minutos, [M+H])181.03.

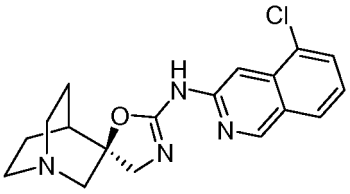
Etapa C: 5- y 7-Cloro-3-isotiocianato-isoquinolina

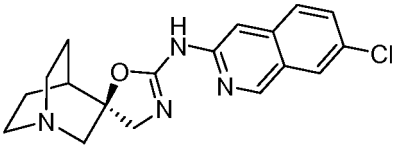




En un frasco se pusieron 7-cloroisoquinolin-3-amina/5-cloroisoquinolin-3-amina (550 mg, 3.08 mmoles) y 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (858 mg, 3.70 mmoles) en diclorometano (10 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la reacción se purificó en un cartucho de gel de sílice, eluyendo en 50% de acetato de etilo en hexanos para dar una mezcla de 7-cloro-3-isotiocianatoisoquinolina y 5-cloro-3-isotiocianatoisoquinolina (400 mg, 1.8 mmoles, 58%) que se usó inmediatamente en la siguiente reacción. LC/MS RT = 3.808 minutos, [M+H]= 221.0.

Etapa D: (R)-N-(5-Cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina y (R)-N-(7-cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



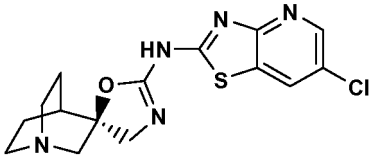


En un frasco se pusieron 7-cloro-3-isotiocianatoisoquinolina/5-cloro-3-isotiocianatoisoquinolina (400 mg, 1.813 mmoles) y (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (340 mg, 2.175 mmoles) en DMF (8 mL). A esto se le añadió carbonato de cesio. La reacción se dejó agitar a 50°C durante 1 hora y luego se añadió N,N'-diisopropilcarbodiimida (0.847 mL, 5.44 mmoles) a la reacción y la reacción se dejó agitar durante la noche. Después de 18 horas la reacción se vertió en agua y cloroformo. El orgánico se recogió, se concentró y se purificó en la Biotage eluyendo en 5-40% (10% de NH4OH/metanol) en cloroformo. Los regioisómeros de producto se recogieron y separaron mediante SFC preparativa para dar (R)-N-(5-cloroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (12.5 mg) como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.14 (s, 1 H) 8.67 (br. s., 1 H) 8.03 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=7.28 Hz, 1 H) 7.41 (t, J=8.03 Hz, 1 H) 3.90 (br.

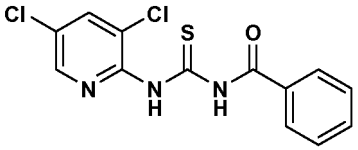
s., 1 H) 3.63 (br. s., 1 H) 2.91-3.16 (m, 2 H) 2.65-2.92 (m, 4 H) 1.85-2.19 (m, 2 H) 1.16-1.81 (m, 4 H) LC/MS RT = 1.578 minutos [M+H] = 343.08, y (R)-N-(7-coroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (54.9 mg) se aisló como un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.06 (s, 1 H) 8.43-8.93 (m, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 7.82 (br. s., 1 H) 7.61 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 3.89 (br. s., 1 H) 3.61 (br. s., 1 H) 3.31 (br. s., 1 H) 2.90-3.18 (m, 2 H) 2.62-2.95 (m, 4 H) 1.82-2.13 (m, 2 H) 1.34-1.80 (m, 3 H) LC/MS R.T. = 0.898 minutos [M+H] = 343.32.

Ejemplo 339

(R)-N-(6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



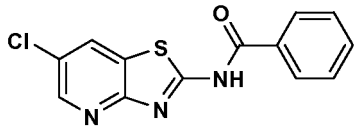
Etapa A: N-(3,5-Dicloropiridin-2-ilcarbamotioil)benzamida



A 3,5-dicloropiridin-2-amina (3.87 g, 23.73 mmoles) en acetona (20 mL) se le añadió isotiocianato de benzoilo (3.2 mL, 23.73 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el precipitado resultante se

recogió por filtración (3.89 g). El filtrado se regresó al matraz de reacción y se calentó a reflujo 1 hora. En este momento, la reacción se había secado. Los sólidos se suspendieron en acetona y se recogieron por filtración para dar 2.24 g de N-(3,5-dicloropiridin-2-ilcarbamotioil)benzamida (5.93 g, 18.18 mmoles, 77% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 12.78 (br. s., 1 H) 9.25 (br. s., 1 H) 8.46 (br. s., 1 H) 7.94 (d, *J*=7.63 Hz, 2 H) 7.88 (d, *J*=2.44 Hz, 1 H) 7.69 (t, *J*=7.48 Hz, 1 H) 7.58 (t, *J*=7.78 Hz, 2 H9.

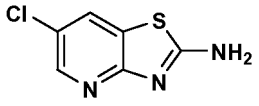
Etapa B: N-(6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)benzamida



A N-(3,5-dicloropiridin-2-ilcarbamotioil)benzamida (5.2 g, 16 mmoles) en NMP (40 mL) se le añadió metóxido de sodio (1.73 g, 32.0 mmoles). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 120°C durante 4 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua. Los sólidos se recogieron por filtración y se purificaron en cromatografía de gel de sílice (0-5% (9:1 de MeOH:NH_4OH)/cloroformo) para dar N-(6-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)benzamida (364 mg, 1.256 mmoles, 7.85% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.16 (br. s., 1 H) 8.48-8.58 (m, 2 H) 8.13-8.23 (m, 2 H) 7.61-7.69 (m, 1 H) 7.56 (t, *J*=7.53 Hz, 2 H). MS (LC/MS) R.T.

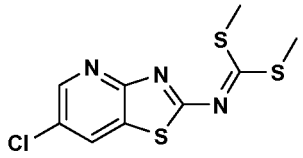
= 2.8; $[M+H]^+$ = 290.1.

Etapa C: 6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-amina



N-(6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)benzamida (364 mg, 1.256 mmoles) en H_2SO_4 (4 ml, 75 mmoles) se calentó a 120°C durante 30 minutos, se enfrió a la temperatura ambiente, se hizo básica con NaOH 10N y los sólidos resultantes se recogieron por filtración para dar 6-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-amina (148 mg, 0.797 mmoles, 63.5% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.24 (m, 2 H) 8.09 (br. s., 2 H).

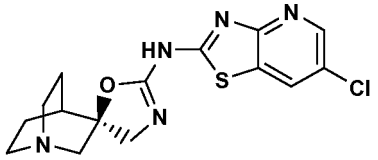
Etapa D: 6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-amina (148 mg, 0.797 mmoles) se suspendió en DMF (1ml) y se añadió NaOH 16 N (0.100 ml, 1.595 mmoles). La mezcla se agitó 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió Cs_2 (0.120 ml, 1.993 mmoles). La mezcla se agitó durante 10 minutos más a temperatura ambiente y se añadió NaOH 16 N (0.100 ml, 1.595 mmoles). La mezcla se agitó 10 minutos a temperatura ambiente, tiempo después del cual se añadió

yodometano (0.120 ml, 1.913 mmoles). Después de 15 minutos la mezcla se diluyó con agua y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. El filtrado se extrajo tres veces con cloroformo y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (2-50% de EtOAc/$CHCl_3$) para dar 6-clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (50 mg, 0.173 mmoles, 21.64% de rendimiento). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.57 (s, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 2.66 (s, 6 H).

Etapa E: (R)-N-(6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

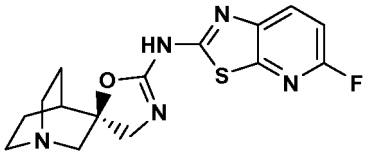


6-Clorotiazolo[4,5-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (50 mg, 0.17 mmoles), (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, HCl 2 (40 mg, 0.17 mmoles) y carbonato de cesio (112 mg, 0.35 mmoles) se suspendieron en DMF (1 mL) y se calentaron en un matraz abierto en un baño de aceite a 100°C. Después de 2.5 horas, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con cloroformo 4x, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta un residuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice 5-40% (9:1 de MeOH/NH_4OH)/$CHCl_3$ para dar (R)-N-(6-clorotiazolo[4,5-

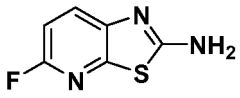
b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (20 mg, 0.056 mmoles, 32.5% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.31 (d, *J*=2.51 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H9 3.99 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H) 3.67 (d, *J*=10.04 Hz, 1 H) 3.20-3.39 (m, 2 H) 2.86-3.05 (m, 3 H) 2.67-2.87 (m, 2 H) 2.03-2.19 (m, 2 H) 1.74 (ddd, *J*=13.87, 9.35, 4.64 Hz, 1 H) 1.44-1.65 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.49; $[M+H]^+$ = 350.2.

Ejemplo 340

(R)-N-(5-Fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



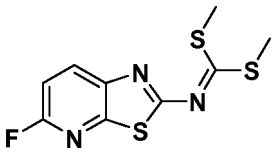
Etapa A: 5-Fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



6-Fluoropiridin-3-amina (4 g, 35.7 mmoles) se añadió a un matraz de 3 cuellos que contenía una suspensión mecánicamente agitada de rodanato de potasio (27.7 g, 285 mmoles) en ácido acético (89 mL) a 0°C. El matraz se equipó después con un embudo de adición cargado con bromo (5.70 mL, 111 mmoles) en ácido acético (29.7 mL). La solución de bromo se añadió durante 30 minutos y la solución se volvió una mezcla amarilla viscosa. Después de que se completó la

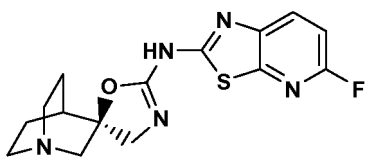
adición de bromo, la mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se calentó a 85°C durante 20 minutos antes de que los sólidos se filtraran y se lavaran con agua y metanol para dar 5-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (4.18 g, 24.71 mmoles, 69.2% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa B: 5-Fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



5-Fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-amina (2.0 g, 11.8 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con el método del ejemplo 339, etapa D para proporcionar 5-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (2.17 g, 67% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8.14 (dd, *J*=8.55, 7.02 Hz, 1 H) 6.98 (dd, *J*=8.70, 1.98 Hz, 1 H) 2.63 (s, 6 H).

Etapa C: (R)-N-(5-Fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

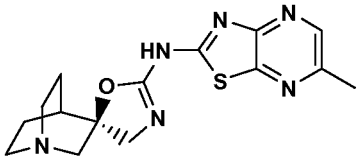


5-Fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (100 mg, 0.37 mmoles), (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol,

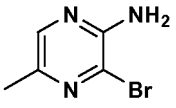
HCl 2 (84 mg, 0.37 mmoles) y carbonato de cesio (238 mg, 0.73 mmoles) se suspendieron en DMF (2 mL) y se calentaron en un matraz abierto en un baño de aceite a 100°C. Después de 2.5 horas, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con cloroformo 4x, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice 5-40% (9:1 de $MeOH/NH_4OH)/CHCl_3$ para dar ((R)-N-(5-fluorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (85 mg, 66% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9.17 (br. s., 1 H) 7.89 (dd, *J*=8.66, 6.90 Hz, 1 H) 6.91 (dd, *J*=8.53, 2.01 Hz, 1 H) 4.04 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.73 (d, *J*=9.54 Hz, 1 H) 3.43 (dd, *J*=14.93, 1.63 Hz, 1 H) 3.08 (dd, *J*=15.06, 1.76 Hz, 1 H) 2.84-3.05 (m, 4 H) 2.16-2.28 (m, 2 H) 1.75-1.87 (m, 1 H) 1.53-1.70 (m, 2 H). MS /LC/MS) R.T. = 1.37; $[M+H]^+$ = 334.2.

Ejemplo 341

(R)-N-(6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



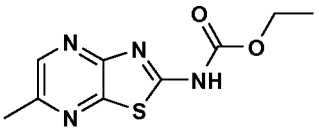
Etapa A: 3-Bromo-5-metilpirazin-2-amina



A una suspensión de 5-metilpirazin-2-amina (1.09 g,

10 mmoles) en cloroformo (100 mL) se le añadió piridina (0.85 mL, 10.5 mmoles). La mezcla se agitó en un matraz envuelto en papel aluminio equipado con un embudo de adición, y se añadió por goteo durante 10 minutos una solución de bromo (0.54 mL, 10.5 mmoles) en cloroformo (10 mL). La mezcla se dejó reaccionar 20 minutos más después de que se completara la adición y luego se vertió en un embudo de separación que contenía 10 mL de agua. Las fases se separaron y los materiales orgánicos se lavaron de nuevo con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío. El aceite rojo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 12-100% de EtOAc/hexanos. El principal pico activo UV se recogió para dar 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (1.06 g, 5.64 mmoles, 56.4% de rendimiento) como un sólido color crema. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (s, 1 H) 6.42 (br. s., 2 H) 2.25 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.93; $[M+H]^+$ = 189.9.

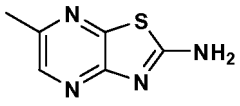
Etapa B: 6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbamato de etilo



A 3-bromo-5-metilpirazin-2-amina (850 mg, 4.52 mmoles) se le añadió isotiocianato de etoxicarbonilo (0.51 mL, 4.52 mmoles) seguido por tolueno (1 mL). La mezcla se puso en un baño de aceite precalentado a 100°C, y dentro de

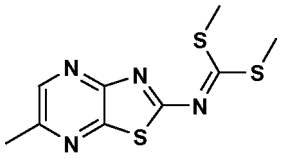
un minuto, todos los sólidos se hubieron disuelto. Después de 15 minutos todo se había convertido en una masa sólida. Después de 15 minutos más, se añadió metanol (~5 mL) y la mezcla se llevó a reflujo para digerir los sólidos. La mezcla se enfrió a la temperatura ambiente después de 5 minutos y los sólidos se recogieron por filtración, lavando con metanol para dar 6-metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbamato de etilo (680 mg, 2.85 mmoles, 63.1% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.248 (br. s., 1 H) 8.48 (s, 1 H) 4.30 (q, *J*=7.03 Hz, 2 H) 2.56-2.65 (m, 3 H) 1.31 (t, *J*=7.15 Hz, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 2.10; $[M+H]^+$ = 239.17.

Etapa C: 6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-amina



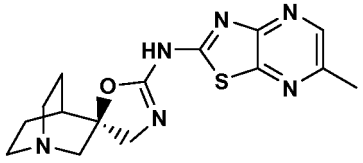
6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbamato de etilo (660 mg, 2.77 mmoles) se suspendió en NaOH 1N (15 ml, 15.00 mmoles) y se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 4 horas y se enfrió a la temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con HCl 1N y el precipitado resultante se filtró y se lavó con éter, dando 6-metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-amina (233 mg, 1.402 mmoles, 50.6% de rendimiento) como un polvo amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 2 H) 8.12 (s, 1 H) 2.43 (s, 3 H). MS (LC/MS) R.T. = 0.66; $[M+H]^+$ = 167.0.

Etapa D: 6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-amina (0.22 g, 1.32 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con el método del ejemplo 339, etapa D para proporcionar 6-metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (265 mg, 59% de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.45 (s, 1 H) 2.66-2.68 (m, 9 H).

Etapa E: (R)-N-(6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

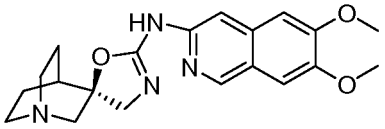


6-Metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (150 mg, 0.56 mmoles), (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol, HCl 2 (140 mg, 0.61 mmoles) y carbonato de cesio (450 mg, 1.39 mmoles) se suspendieron en DMF (3 mL) y se calentaron en un matraz abierto en un baño de aceite a 100°C. Después de 2.5 horas, la mezcla se enfrió a la temperatura ambiente y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con cloroformo 4x, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta un residuo. El residuo crudo se

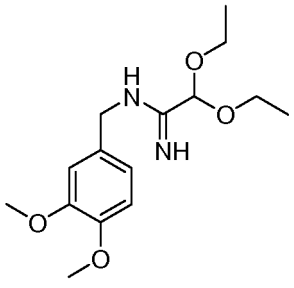
purificó mediante cromatografía en gel de sílice 5-40% (9:1 de MeOH/NH_4OH)/$CHCl_3$ para dar (R)-N-(6-metiltiazolo[5,4-b]pirazin-2-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (51 mg, 27% de rendimiento) como un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 9.45 (br. s., 1 H) 8.26 (s, 1 H) 4.02 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.69 (d, *J*=9.79 Hz, 1 H) 3.39 (dd, *J*=14.93, 1.63 Hz, 1 H) 2.72-3.06 (m, 5 H) 2.60 (s, 3 H) 2.11-2.22 (m, 2 H) 1.70-1.82 (m, 1 H) 1.49-1.64 (m, 2 H). MS (LC/MS) R.T. = 1.15; $[M+H]^+$ = 331.2.

Ejemplo 342

(R)-N-(6,7-Dimetoxiisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



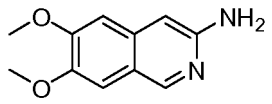
Etapa A: N-(3,4-Dimetoxibencil)-2,2-dietoxiacetimidamida



Una mezcla de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (294 mg, 1.824 mmoles), (3,4-dimetoxifenil)metanamina (312 mg, 1.866 mmoles) y MeOH (1.5 ML) se calentó con agitación en un baño de aceite a 70°C durante 2 horas y se dejó enfriar a la temperatura ambiente. Los componentes volátiles se

removieron al vacío. El residuo se llevó sin purificación adicional. LCMS RT 0.96 min, MH^+ = 297.2, ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 6.79-6.93 (3 H, m), 4.94 (1 H, s), 4.41 (2 H, s), 3.84-3.90 (6 H, m), 3.52-3.70 (4 H, m), 1.19-1.28 (6 H, m).

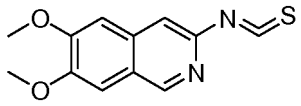
Etapa B: 6,7-Dimetoxiisoquinolin-3-amina



A N-(3,4-dimetoxibencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (541 mg, 1.825 mmoles) se le añadió ácido sulfúrico (0.95 mL, 1.825 mmoles). Después del enfriamiento, la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió por goteo a hielo, luego la solución resultante se neutralizó con NaOH concentrado, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fracciones de acetato de etilo combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en 5% de metanol/acetato de etilo, recogiendo el componente principal. Rendimiento 105.7 mg de sólido blanco (28%).

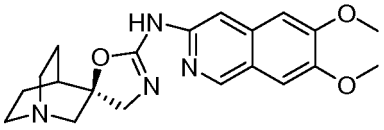
LCMS RT 0.72 min, MH^+ = 205.1; ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.59 (1 H, s), 7.03 (1 H, s), 6.80 (1 H, s), 6.70 (1 H, s), 4.00 (3 H, s), 3.98 (3 H, s).

Etapa C: 3-Isotiocianato-6,7-dimetoxiisoquinolina



A una solución en agitación de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (124.6 mg, 0.536 mmoles) en diclorometano (3 mL) se le añadió una suspensión de 6,7-dimetoxiisoquinolin-3-amina (105 mg, 0.514 mmoles) en diclorometano (5 mL). La mezcla de reacción se aplicó directamente a una columna Biotage en 15-25% de acetato de etilo/hexano seguida por 100% de acetato de etilo para dar 3-isotiocianato-6,7-dimetoxiisoquinolina como un sólido blanco. Rendimiento 69.4 mg (55%) RMN ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.81 (1 H, s), 7.31 (1 H, s), 7.16 (1 H, s), 6.98 (1 H, s), 3.99 (6 H, s).

Etapa D: (R)-N-(6,7-Dimetoxiisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

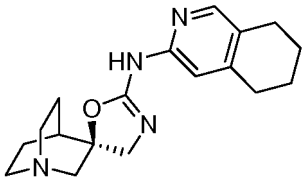


A una suspensión en agitación de cloruro de (S)-3-(amoniometil)-3-hidroxi-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (73 mg, 0.319 mmoles) y carbonato de cesio (221 mg, 0.678 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió una solución de 3-isotiocianato-6,7-dimetoxiisoquinolina (69 mg, 0.280 mmoles) en DMF (1.5 mL) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución se le añadió después una

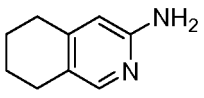
solución de N,N'-metandiilidendipropan-2-amina (69 mg, 0.547 mmoles) en DMF (0.4 mL) y la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 14 días. Se añadieron otros 69 mg de di-isopropilcarbodiimida en ~0.4 mL de acetonitrilo y la reacción se dejó reposar durante 1 día más, luego se evaporó al vacío y el residuo se sometió a HPLC preparativa para dar (R)-N-(6,7-dimetoxiisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina 20.9 mg, (8%) LCMS RT 0.98 min, MH^+ = 403.2. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.73 (1 H, s), 7.28 (1 H, s), 7.09 (1 H, s), 6.96 (1 H, s), 4.01 (3 H, s), 4.00 (3 H, s), 3.96 (1 H, d, *J*=8.5 Hz), 3.63 (1 H, d, *J*=9.2 Hz), 3.39 (1 H, d, *J*=15.0 Hz), 2.79-3.10 (5 H, m), 2.24 (1 H, br. s.), 2.15 (1 H, br. s.), 1.75 (1 H, dddd, *J*=13.9, 9.3, 4.7, 4.4 Hz), 1.59-1.68 (1 H, m), 1.48-1.59 (1 H, m).

Ejemplo 343

(R)-N-(5,6,7,8-Tetrahidroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



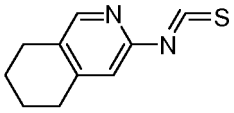
Etapa A: 5,6,7,8-Tetrahidroisoquinolin-3-amina



Una mezcla de isoquinolin-3-amina (239 mg, 1.66

mmoles), óxido de platino(IV) (28 mg, 0.123 mmoles) y TFA (6 mL) se hidrogenó en el aparato Parr durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró con la ayuda de acetato de etilo. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se dividió entre 10% de carbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. Las capas se separaron, la fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se filtró y el solvente se evaporó. El material se purificó mediante cromatografía en columna en acetato de etilo para dar 139.8 mg (57%) 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-amina como un sólido amarillo-blanco. LCMS RT 0.73 min, MH^+ = 149.1. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.78 (1 H, s), 6.26 (1 H, s), 4.29 (2 H, br. s.), 2.64 (4 H, ddd, *J*=10.6, 5.8, 5.5 Hz), 1.64-1.87 (4 H, m).

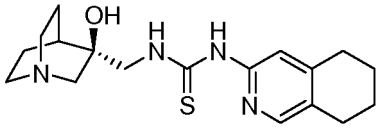
Etapa B: 3-Isotiocianato-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina



A una solución en agitación de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (222 mg, 0.956 mmoles) en diclorometano (5 mL) se le añadió una solución de 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-amina (139 mg, 0.938 mmoles) en diclorometano (1.5 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción

se aplicó directamente a una columna Biotage en 20-25% de acetato de etilo/hexano, recogiendo el primer pico principal. Rendimiento 141.8 mg (79%) 3-yodotiocianato-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. RMN ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.10 (1 H, s), 6.84 (1 H, s), 2.74 (4 H, t, *J*=6.3 Hz), 1.81 (4 H, dd, *J*=4.0, 2.7 Hz).

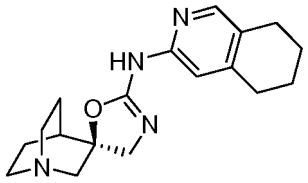
Etapa C: (S)-1-((3-Hidroxiquinuclidin-3-il)metil)-3-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il)tio-urea



A una suspensión en agitación de cloruro de (S)-3-(amoniometil)-3-hidroxi-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (183 mg, 0.799 mmoles) y carbonato de cesio (550 mg, 1.688 mmoles) en DMF (10 mL) se le añadió una solución de 3-isotiocianato-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (141 mg, 0.741 mmoles) en DMF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 días. Después se removió el solvente al vacío y el residuo se recogió en metanol y se purificó en una columna de gel de sílice en 1% de NH_4OH/9% de MeOH/90% de $CHCl_3$ seguida por purificación mediante HPLC preparativa. La fase acuosa se lavó de nuevo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el solvente se evaporó. El residuo se volvió a purificar en una columna de gel de sílice en 1% de NH_4OH/9% de MeOH/90% de $CHCl_3$ para dar

(S)-1-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)-3-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il)tio-urea, rendimiento 98 mg (35%). ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 12.02 (1 H, br s), 8.23 (1 H, br s), 7.88 (1 H, s), 6.41 (1 H, s), 4.08 (1 H, dd), 3.89 (1 H, dd), 3.46 (2 H, s), 3.05-2.80 (5 H, m), 2.69)4 H, dt), 2.10 (1 H, br s), 1.93 (1 H, br s), 1.85 (1 H, m), 1.77 (4 H, m), 1.66 (1 H, m), 1.45 (1 H, m); LCMS RT 1.11 min, MH^+ = 447.1.

Etapa D: (R)-N-(5,6,7,8-Tetrahidroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



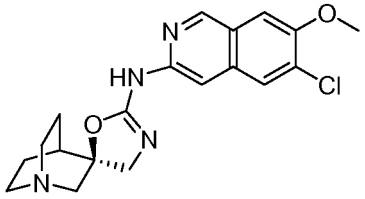
A una solución de (S)-1-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)-3-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il)tiourea (98 mg, 0.283 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadió una solución de N,N'-metanodiilidendipropan-2-amina (41 mg, 0.325 mmoles) en DMF (0.4 mL) y la solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 7 días. Se añadieron otros 53 mg de di-isopropilcarbodiimida en ~0.4 mL de acetonitrilo y la reacción se dejó reposar durante 1 día más. La mezcla de reacción se evaporó después al vacío y se sometió a HPLC preparativa seguida por cromatografía en gel de sílice en 1% de NH_4OH/9% de MeOH/90% de $CHCl_3$ para dar (R)-N-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-

biciclo-[2.2.2]octan]-2-amina, rendimiento 6.4 mg, (7%).

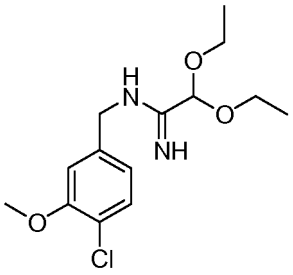
LCMS RT 0.80 min, MH^+ = 313.2; ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7.91 (1 H, s), 6.75-6.95 (1 H, m), 3.91 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 3.60 (1 H, d, *J*=9.5 Hz), 3.38 (1 H, s), 2.93-3.13 (4 H, m), 2.86-2.93 (2 H, m), 2.69)4 H, td, *J*=11.4, 4.61 Hz), 2.21-2.32 (1 H, m), 2.16 (1 H, br. s.), 1.72-1.85 (5 H, m), 1.64 (1 H, dd, *J*=7.2, 4.4 Hz), 1.56 (1 H, dt, *J*=7.0, 2.6 Hz).

Ejemplo 344

(R)-N-(6-Cloro-7-metoxiisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



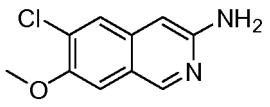
Etapa A: N-(4-Cloro-3-metoxibencil)-2,2-dietoxiacetimidamida



A una mezcla de (4-cloro-3-metoxifenil)metanamina (392 mg, 2.284 mmoles) (como la sal clorhidrato), base de Hunig (0.5 mL, 2.86 mmoles), y MeOH (2 mL) se le añadió una solución de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (295 mg, 1.83 mmoles) en MeOH (1 mL) y la mezcla resultante se calentó con

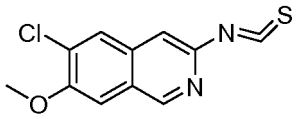
agitación en un baño de aceite a 70°C durante 2 horas y se dejó enfriar a la temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se removió al vacío y el residuo se usó sin purificación adicional.

Etapa B: 6-Cloro-7-metoxiisoquinolin-3-amina



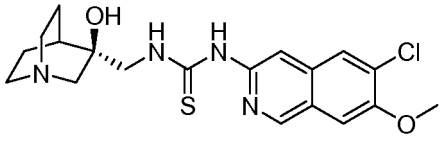
A ácido sulfúrico frío (0°C) (0.071 mL, 1.330 mmoles) se le añadió gradualmente una suspensión de N-(4-cloro-3-metoxibencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (400 mg, 1.330 mmoles) en diclorometano (5 mL) y la mezcla resultante se dejó calentar a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se añadió después lentamente a hielo triturado, después la mezcla se hizo fuertemente básica al añadir solución concentrada de NaOH y los componentes orgánicos se extrajeron en acetato de etilo. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo para dar 110.8 mg (40%) de 6-cloro-7-metoxiisoquinolin-3-amina. LCMS RT 0.95 min, MH^+ = 209.0, 211.0; ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.66 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 6.83 (1 H, s), 6.63 (1 H, s), 4.36-4.58 (2 H, m), 3.99 (3 H, s).

Etapa C: 6-Cloro-3-isotiocianato-7-metoxiisoquinolina



A una solución en agitación de 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (142 mg, 0.611 mmoles) en diclorometano (5 mL) se le añadió una suspensión de 6-cloro-7-metoxiisoquinolin-3-amina (110 mg, 0.527 mmoles) en diclorometano (5.00 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice en 10% de acetato de etilo/hexano para dar 106 mg (80%) de 6-cloro-3-isotiocianato-7-metoxiisoquinolina. ^{1}H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.90 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 7.36 (1 H, s), 7.08 (1 H, s), 4.05 (3 H, s).

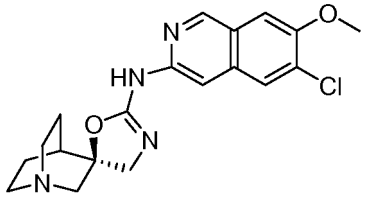
Etapa D: (S)-1-(6-Cloro-7-metoxiisoquinolin-3-il)-3-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)tiourea



A una suspensión en agitación de cloruro de (S)-3-(amoniometil)-3-hidroxi-1-azoniabiciclo[2.2.2]octano (111 mg, 0.484 mmoles) en DMF (3 mL) se le añadió base de Hunig (0.5 mL, 2.86 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. Luego se añadió una

suspensión de 6-cloro-3-isotiocianato-7-metoxiisoquinolina (106 mg, 0.423 mmoles) en DMF (3 mL) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se sometió a una columna de gel de sílice en 1% de NH_4OH/9% de MeOH/90% de $CHCl_3$ para dar 140.3 mg (82%) como un sólido blanco, (S)-1-(6-cloro-7-metoxiisoquinolin-3-il)-3-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)tuioruea. LCMS RT 1.28 min, MH^+ = 407.1, 409.0, ^1H RMN (500 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 11.85 (1 H, t, *J*=5.2 Hz), 9.15 (1 H, br. s.), 8.63 (1 H, s), 7.76 (1 H, s), 6.92 (1 H, s), 6.89 (1 H, s), 4.14 (1 H, dd, *J*=13.9, 5.6 Hz), 3.99 (2 H, s), 3.90 (1 H, dd, *J*=14.0, 5.2 Hz), 3.46 (3 H, s), 2.89-3.01 (2 H, m), 2.75-2.88 (3 H, m), 2.03-2.15 (1 H, m), 1.89-1.96 (1 H, m), 1.77-1.88 (1 H, m), 1.63 (1 H, ddd, *J*=13.4, 6.1, 3.4 Hz), 1.32-1.45 (1 H, m).

Etapa E: (R)-N-(6-Cloro-7-metoxiisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

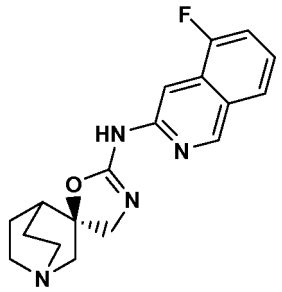


A una solución de (S)-1-(6-cloro-7-metoxiisoquinolin-3-il)-3-((3-hidroxiquinuclidin-3-il)metil)tiourea (140 mg, 0.344 mmoles) en DMF (2.5 mL) se le añadió una solución de N,N'-metanodiilidendipropan-2-amina (101 mg, 0.800 mmoles) en DMF (0.5 mL) y la mezcla resultante

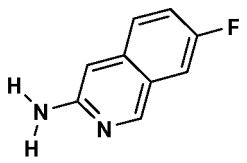
se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 días. El solvente se evaporó después al vacío. El residuo se disolvió en ~5 mL de MeOH (un poco de sólido blanco se filtró, 09) y se sometió a purificación por HPLC preparativa seguido por cromatografía en gel de sílice en 1% de NH_4OH/9% de MeOH/90% de $CHCl_3$ para dar 31 mg (24%) de (R)-N-(6-cloro-7-metoxiisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina. LCMS RT 1.04 min, MH^+ = 373.2, 375.2. ^1H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 8.78-8.89 (1 H, m), 7.90-8.01 (1 H, m), 7.14-7.23 (1 H,m), 4.01 (3 H, s), 3.95-3.99 (1 H, m), 3.62-3.71 (1 H, m), 3.19-3.25 (1 H, m), 3.06-3.13 (1 H, m), 2.90-3.00 (2 H, m), 2.76-2.89 (2 H, m), 2.10-2.21 (2 H, m), 1.69-1.83 (2 H, m), 1.56-1.68 (1 H, m).

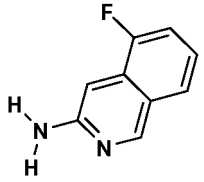
Ejemplo 345

(R)-N-(5-Fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: 7-Fluoroisoquinolin-3-amina y 5-fluoroisoquinolin-3-amina



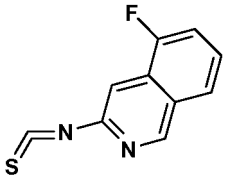


Una mezcla de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (1.5

g, 10.2 mmoles) y (3-fluorofenil)metanamina (1.275 g, 10.2 mmoles) en metanol (10 ml) se agitó durante 2 horas a 70 grados. El solvente se evaporó hasta un aceite, 2,2-dietoxi-N-(3-fluorobencil)acetimidamida (2.5 g, 100%). ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm 7.3-6.9 (m, 4H), 4.9 (s, 1 H), 4.4 (s, 2H), 3.8-3.5 (m, 4H), 1.27-1.20 (q, 6H). MS (LCMS en sistema de acetato de amonio) [M+H]= 254.7.

Al aceite preparado arriba (2.1 g) en CH_2Cl_2 (3ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 2 ml de ácido sulfúrico concentrado muy lentamente y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y se neutralizó a pH = 8 con NaOH (10N). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 para obtener un sólido crudo, 1.05 g del cual se usaron directamente sin purificación adicional.

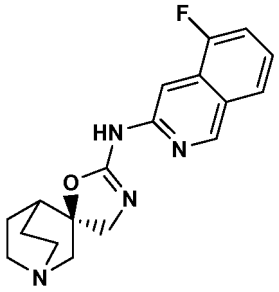
Etapa B: 5-Fluoro-3-isotiocianatoisoquinolina



A una solución de la mezcla cruda anterior (1,050 mg, 6.47 mmoles) en cloruro de metileno (30 ml) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H)-ona (1,500 mg, 6.5 mmoles). La solución rosa se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego el solvente se evaporó para obtener un

sólido rojo crudo que se purificó en la Biotage (0-25% de acetato de etilo-hexano), aislando el primer pico, identificado como 7-fluoro-3-isotiocianatoisoquinolina (635 mg, 3.11 mmoles, 48%). ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm 9.08 (s, 1 H), 7.9-7.8 (m, 1 H), 7.7-7.6 (m, 1 H), 7.6-7.5 (m, 2H), y el segundo isómero, 5-fluoro-3-isotiocianatoisoquinolina (27.5 mg, 0.135 mmoles, 2.1%). ^{1}H RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm 9.15 (s, 1 H), 7.9-7.8 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 1H).

Etapa C: (R)-N-(5-Fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

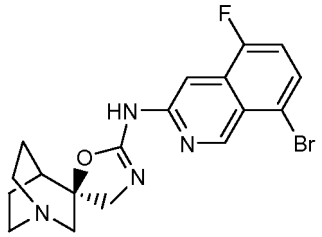


A una solución de 5-fluoro-3-isotiocianatoisoquinolina (27.5 mg, 0.135 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (25 mg, 0.160 mmoles) y carbonato de cesio (110 mg, 0.337 mmoles). La mezcla se agitó a 40 grados durante la noche. A la reacción se le añadió después N,N'-metandilidendipropan-2-amina (0.12 g, 0.95 mmoles) y la mezcla se agitó a 40 grados durante la noche. El solvente se evaporó y el sólido crudo se purificó

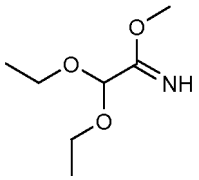
en la Biotage, primero en 100% de acetato de etilo y luego 0-25% de 9:1 de metanol:hidróxido de amonio-cloroformo en una segunda corrida para dar (R)-N-(5-fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (29.4 mg, 0.086 mmoles, 64.1%). ^{1}H RMN (500 MHz, MeOD) δ ppm 9.09 (s, 1H), 7.80-7.75 (d, 1H), 7.50-7.30 (m, 3H), 4.02-4.00 (d, 1H), 3.70-3.60 (d, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.2-2.1 (m, 2H), 1.8-1.6 (m, 3H). MS (LCMS) [M+H] = 327.08.

Ejemplo 346

(R)-N-(8-Bromo-5-fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



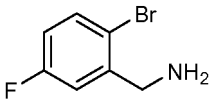
Etapa A: 2,2-Dietoxiacetimidato de metilo



A una solución de metóxido de sodio (13.38 g, 248 mmoles) en MeOH (300 mL) se le añadió por goteo 2,2-dietoxiacetonitrilo (17.22 mL, 124 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó después con 300 mL de agua y el

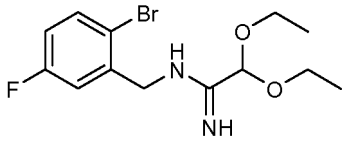
producto se extrajo con 3X 250 mL de Et_2O. Las capas de Et_2O combinadas se lavaron con 100 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para dar el producto deseado como un líquido incoloro (15.3 g, 95 mmoles, 77% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.86 (1 H, br. s.), 4.77 (1 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.55 (4 H, qd, *J*=6.97, 4.28 Hz), 1.21 (7 H, t, *J*=7.05 Hz).

Etapa B: (2-Bromo-5-fluorofenil)metanamina



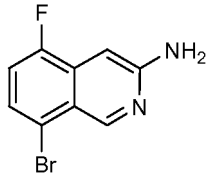
A una solución de 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo (3.0 g, 15.00 mmoles) y $NaBH_4$ (1.419 g, 37.5 mmoles) en THF (30 mL) se le añadió lentamente TFA (3.47 mL, 45.0 mmoles) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se añadió MeOH (10 mL) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Se diluyó después con EtOAc (200 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó en un cartucho de sílice Thompson de 80 g (3% a 100% de B en hexanos, 1,200 mL, B: 10% de MeOH en EtOAc). El producto deseado se obtuvo como un aceite incoloro (1.70 g, 8.33 mmoles, 55.5% de rendimiento). LC/MS (0.647 min, MH+: 205.92). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59 (1 H, dd, *J*=8.85, 5.49 Hz), 7.43 (1 H, dd, *J*=10.07, 3.05 Hz), 7.05 (1 H, td, *J*=8.47, 3.20 Hz), 3.72 (3 H, s), 2.00 (2 H, br. s.).

Etapa C: N-(2-Bromo-5-fluorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida



Una mezcla de 2,2-dietoxiacetimidato de metilo (1.264 g, 7.84 mmoles) y (2-bromo-5-fluorofenil)metanamina (1.6 g, 7.84 mmoles) en MeOH (20 mL) se agitó a 75°C durante 2 horas. El solvente se evaporó para proporcionar el producto crudo como un sólido amarillo pálido. N-(2-Bromo-5-fluorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (2.61 g, 7.83 mmoles, 100% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa. LC/MS (1.188 min, MH+: 334.92). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.44 (1 H, dd, *J*=8.69, 5.16 Hz), 7.15 (1 H, dd, *J*=9.44, 2.90 Hz), 6.81 (1 H, td, *J*=8.25, 3.15 Hz), 5.48 (1 H, br. s.), 4.90 (1 H, s), 4.42 (2 H, s), 3.49-3.67 (4 H, m), 1.17-1.25 (6 H, m).

Etapa D: 8-Bromo-5-fluoroisoquinolin-3-amina

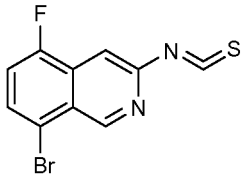


A una mezcla de N-(2-bromo-5-fluorobencil)-2,2-dietoxiacetimidamida (1.6 g, 4.80 mmoles) y diclorometano (2 mL) se le añadió H_2SO_4 (1.280 mL, 24.01 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas, se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 mL), se enfrió

rápidamente con hielo-agua y se neutralizó con solución de $NaHCO_3$. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El residuo se purificó en un cartucho de sílice Thompson de 80 g (3% a 100% de EtOAc en hexanos, 1,200 mL). El producto deseado se obtuvo como un sólido amarillo pálido (0.47 g, 1.950 mmoles, 40.6% de rendimiento).

LC/MS (1.052 min, MH+:242.99). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (1 H, s), 7.36 (1 H, dd, *J*=8.06, 4.53 Hz),7.23 (1 H, dd, *J*=10.58, 8.06 Hz), 6.68 (1 H, s), 6.52 (2 H, s). ^{19}F RMN (376 MHz, *DMSO-d_6*) δ ppm -126.83 (1 F, s).

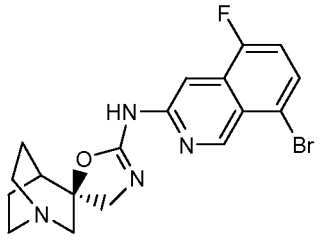
Etapa E: 8-Bromo-5-fluoro-3-isotiocianatoisoquinolina



A una mezcla de 8-bromo-5-fluoroisoquinolin-3-amina (0.30 g, 1.245 mmoles) y diclorometano (5 mL) se le añadió 1,1'-tiocarbonildipiridin-2(1H9-ona (0.318 g, 1.369 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto se purificó directamente en un cartucho de sílice Thompson de 40 g (3% a 100% de EtOAc en hexanos, 1,200 mL). El producto deseado se obtuvo como un sólido blanquecino (0.23 g, 0.812 mmoles, 65.3% de rendimiento). LC/MS (2.098 min, MH+: 284.93). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.38 (1 H, s), 8.04 (1 H, dd, *J*=8.31, 4.78 Hz), 7.96 (1

H, s), 7.67 (1 H, dd, *J*=9.82, 8.31 Hz). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -22.13 (1 F, s).

Etapa F: (R)-N-(8-Bromo-5-fluoroisoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

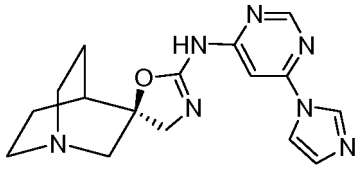


A una mezcla de 8-bromo-5-fluoro-3-isotiocianatoisoquinolina (0.22 g, 0.777 mmoles) y (S)-3-(aminometil)qninuclidin-3-ol, HCl 2 (0.196 g, 0.855 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (0.633 g, 1.943 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 horas. Se añadió N,N'-metandiilidendipropan-2-amina (0.294 g, 2.328 mmoles) y se continuó agitando a 40°C durante otras 16 horas. El solvente se evaporó. El producto se purificó directamente en un cartucho de sílice Thompson de 40 g (3% a 100% de B en hexanos, 1,500 mL. B: 20% de MeOH en EtOAc). El producto se recristalizó más a partir de EtOAc. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanquecino (0.11 g, 0.261 mmoles, 33.6% de rendimiento). LC/MS (0.997 min, MH+: 406.98). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.30 (1 H, s), 7.60 (1 H, dd, *J*=8.18, 4.66 Hz), 7.22 (1 H, dd, *J*=10.07, 8.06 Hz), 4.00 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.69 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.23 (1 H, d, *J*=15.36 Hz), 3.07-3.13 (1 H, m), 2.90-2.96 (2 H, m), 2.76-

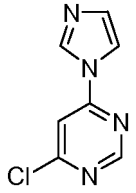
2.85 (2 H, m), 2.15 (2 H, br. s.), 1.69-1.81 (2 H, m), 1.58-1.67 (1 H, m). ^{19}F RMN (376 MHz, *MeOD*) δ ppm -126.72 (1 F, s).

Ejemplo 347

(R)-N-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



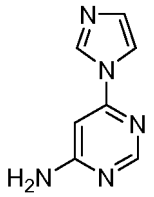
Etapa A: 4-Cloro-6-(1H-imidazol-1-il)pirimidina



Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (5.96 g, 40 mmoles), imidazol (2.72 g, 40.0 mmoles) y carbonato de potasio (5.53 g, 40.0 mmoles) se agitó en DMF (50 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó en 500 mL de agua y se extrajo cinco veces con 150 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 240 g con 0 a 10% de metanol en acetato de etilo para dar 4-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)pirimidina (4.56 g, 63% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8.85 (1 H, d, *J*=0.76 Hz), 8.45 (1 H, s), 7.62 (1 H, t, *J*=1.51 Hz), 7.34 (1 H, d, *J*=0.76 Hz), 7.23 (1

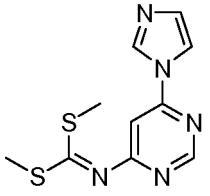
H, dd, *J*=1.38, 0.88 Hz). LCMS: RT = 0.47 min, MH+ = 181.1.

Etapa B: 6-(1H-Imidazol-1-il)pirimidin-4-amina



4-Cloro-6-(1H-imidazol-1-il)pirimidina (4.0 g, 22.1 mmoles) se dividió en dos porciones iguales y se puso por separado en dos tubos sellados con una solución de amoniaco 7 N en metanol (40 mL). Los tubos se sellaron y calentaron a 65°C durante 20 horas, luego se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 3 días. Las reacciones se combinaron, se concentraron y purificaron mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 240 g con 40 a 100% de EtOAc en hexano, luego 0 a 50% de MeOH en EtOAc para dar 6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina (1.43 g, 40%). LCMS: RT = 0.39 min, MH+ = 162.1.

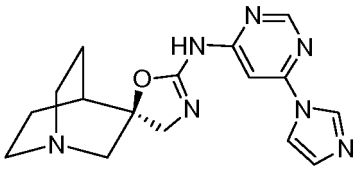
Etapa C: 6-(1H-Imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina (1.0 g, 6.2 mmoles) en DMF (18 mL) se le añadió NaOH 10 M (1.24 mL, 12.4 mmoles) por goteo, disulfuro de carbono (0.93 mL, 16 mmoles), NaOH (1.24 mL, 12.4 mmoles) y

yodometano (0.97 mL, 16 mmoles) a intervalos de 15 minutos. Se continuó agitando durante 2 horas, y luego la mezcla se vertió en agua. La solución turbia se dividió en EtOAc, se lavó con agua, se concentró y purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 110 g con 10 a 50% de EtOAc en hexano para producir 6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (411 mg, 25% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.79 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 8.65 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 7.96 (1 H, t, *J*=1.51 Hz), 7.33 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 7.12-7.19 (1 H, m), 2.58 (6 H, s). LCMS: RT = 0.63 min, MH+ = 266.1.

Etapa D: (R)-N-(6-(1H-Imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

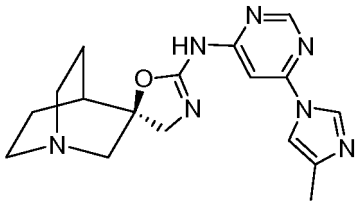


A una suspensión de diclorhidrato de (*S*)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (419 mg, 1.8 mmoles), 6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (404 mg, 1.5 mmoles), y carbonato de cesio (1.24 g, 3.8 mmoles) se agitó en DMF (3.8 mL) a 75°C durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 40 g con 0 a 3% [9:1 de MeOH/NH4OH] en $CHCl_3$ para producir (*R*)-N-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-

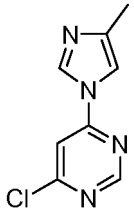
biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (417 mg, 83% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 9.40 (1 H, br. s.), 8.60 (1 H, d, *J*=1.01 Hz), 8.37 (1 H, t, *J*=1.01 Hz), 7.55 (1 H, t, *J*=1.39 Hz), 7.16 (1 H, dd, *J*=1.39, 0.88 Hz), 6.84 (1 H, br. s.), 3.98 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=9.57 Hz), 3.34 (1 H, dd, *J*=14.98, 1.64 Hz), 2.69-3.04 (5 H, m), 2.08-2.21 (2 H, m), 1.67-1.78 (1 H, m), 1.43-1.62 (2 H, m). LCMS: RT = 0.26 min, MH+ = 326.2.

Ejemplo 348

(R)-N-(6-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



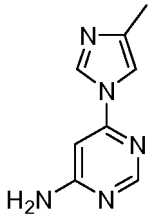
Etapa A: 4-Cloro-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidina



Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (11.92 g, 80 mmoles), 4-metil-1H-imidazol (6.57 g, 80 mmoles), y carbonato de cesio (26.1 g, 80 mmoles) se agitó en DMF (50 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó en 200 mL de agua y se extrajo tres veces con 200 mL de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y

purificaron mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 300 g con 25 a 75% de acetato de etilo en hexano para dar una mezcla de los dos productos regioisoméricos. Las fracciones agrupadas se concentraron a aproximadamente 200 mL de volumen y se enfriaron para producir 4-cloro-6-(4-metil-1H-imdiazol-1-il)pirimidina (5.70 g, 37% de rendimiento). La identificación positiva del regioisómero 4-metilimidazol se logró por sus propiedades de RMN NOE. ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.80 (1 H, d, *J*=0.50 Hz), 8.36 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 7.29-7.31 (1 H, m), 7.25 (1 H, d, J=1.01 Hz), 2.27 (3 H, d, J=1.01 Hz). LCMS: RT = 0.50 min, MH+=195.1.

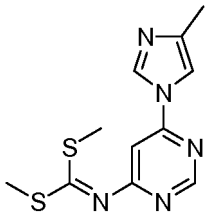
Etapa B: 6-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina



Una solución de 4-cloro-6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidina (1.18 g, 6.1 mmoles) en amoniaco 2 M (20 mL, 40.0 mmoles)/isopropanol se calentó a 80°C en un frasco sellado durante 18 horas. Después de enfriar el precipitado sólido se filtró y se secó para dar 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina (733 mg, 69.0% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 8.31 (1 H, d, *J*=1.26 Hz), 8.28 (1 H, d, J=0.76 Hz), 7.49 (1 H, t, J=1.13 Hz), 7.16 (2 H, s), 6.50

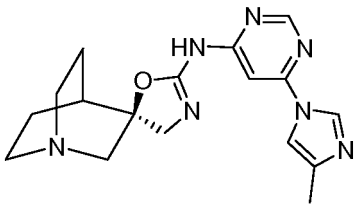
(1 H, d, J=0.76 Hz), 2.15 (3 H, d, J=0.76 Hz). LCMS: RT = 0.39 min, MH+ = 176.1.

Etapa C: 6-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina (700 mg, 4.00 mmoles) en DMF (12 mL) se le añadieron por goteo NaOH 10 M (0.8 mL, 8 mmoles), disulfuro de carbón (0.60 mL, 10 mmoles), NaOH (0.8 mL, 8 mmoles) y yodometano (0.62 mL, 10 mmoles) a intervalos de 15 minutos. Se continuó agitando durante 2 horas, luego la mezcla se vertió en agua. La solución turbia se dividió con EtOAc, se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 110 g con 50 a 100% de EtOAc en hexano para producir 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (438 mg, 39% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.76 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.55 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.62-7.66 (1 H, m), 7.24 (1 H, d, J=1.01 Hz), 2.57 (6 H, s), 2.24 (3 H, d, J=1.01 Hz). LCMS: RT = 0.66 min, MH+ = 280.1.

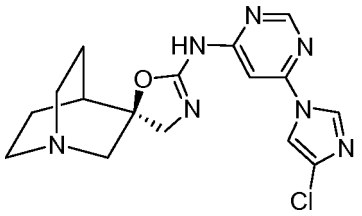
Etapa D: (R)-N-(6-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



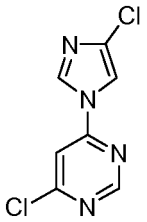
Una suspensión de diclorhidrato de (*S*)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (412 mg, 1.80 mmoles), 6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (419 mg, 1.5 mmoles) y carbonato de cesio (1.22 g, 3.75 mmoles) se agitó en DMF (3.8 mL) a 75°C durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 40 g con una pre-corrida de 1% [95:5 de MeOH/NH4OH] en EtOAc, luego 1 a 2% [95:5 de MeOH/NH4OH] en CHCl3 para producir (*R*)-N-(6-(4-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (472 mg, 92% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 9.40 (1 H, br. s.), 8.56 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.28 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.21 (1 H, s), 6.76 (1 H, br. s.), 3.97 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.63 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.33 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.62-3.05 (5 H, m), 2.24 (3 H, d, J=1.01 Hz), 2.03-2.19 (2 H, m), 1.65-1.81 (1 H, m), 1.39-1.62 (2 H, m). LCMS: RT = 0.25, 0.46 min, MH+ = 340.3.

Ejemplo 349

(R)-N-(6-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



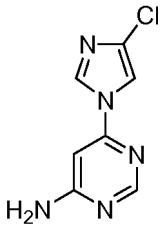
Etapa A: 4-Cloro-6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidina



Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (1.8 g, 12 mmoles), 4-cloro-1H-imidazol (1.23 g, 12.00 mmoles) y carbonato de cesio (3.91 g, 12.00 mmoles) se agitó en DMF (8 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 120 g con 0 a 40% de acetato de etilo en hexano para producir 4-cloro-6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidina (1.41 g, 54.6% de rendimiento). La identificación positiva del regioisómero 4-cloroimidazol se logró con sus propiedades de RMN NOE. ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.86 (1 H, d, J=0.76 Hz), 8.33 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.54 (1 H, d, J=1.76

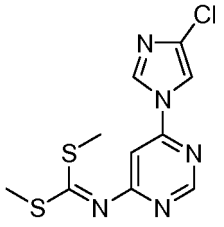
Hz), 7.30 (1 H, d, J=0.76 Hz). LCMS: RT = 0.81 min, MH+ = 215.1.

Etapa B: 6-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina



Una solución de 4-cloro-6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidina (0.99 g, 4.60 mmoles) en amoniaco 2 M (20 mL, 40.0 mmoles)/isopropanol se calentó a 80°C en un frasco sellado durante 18 horas. Después del enfriamiento el precipitado sólido se filtró y se secó para dar 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-amina (884 mg, 98% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *DMSO-d6*) δ ppm 8.44 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.32 (1 H, d, J=0.76 Hz), 7.96 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.30 (2 H, br. s.), 6.58 (1 H, d, J=1.01 Hz). LCMS: RT = 0.57 min, MH+ = 196.1.

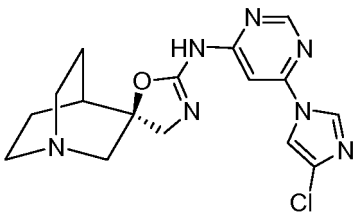
Etapa C: 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-

il)pirimidin-4-amina (850 mg, 4.35 mmoles) en DMF (12 mL) se le añadió por goteo NaOH 10 M (0.87 mL, 8.7 mmoles), disulfuro de carbono (0.65 mL, 10.9 mmoles), NaOH (0.87 mL, 8.7 mmoles) y yodometano (0.68 mL, 10.9 mmoles) a intervalos de 15 min. Se continuó agitando durante 2 horas y la mezcla se vertió en agua. La solución turbia se dividió en EtOAc, se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 110 g con 10 a 40% de EtOAc en hexano para dar 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (558 mg, 43% de rendimiento). 1H RMN *aproximadamente 9:1 de mezcla de rotámeros* (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 8.80 (0.8 H, d, J=0.76 Hz), 8.79 (0.2 H, d, J=0.50 Hz), 8.59 (1 H, d, J=1.51 Hz), 8.50 (0.1 H, d, J=1.26 Hz), 7.97 (0.9 H, d, J=1.51 Hz), 7.84 =.1 H, d, J=1.51 Hz), 7.32 (0.9 H, d, J=0.76 Hz), 2.63 (0.6 H, s), 2.58 (5.4 H, s). LCMS: RT = 0.94 min, MH+ = 300.0.

Etapa D: (R)-N-(6-(4-Cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

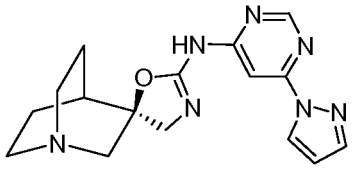


Una suspensión de diclorhidrato de (S)-3-

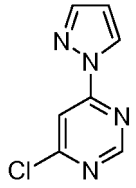
(aminometil)quinuclidin-3-ol (412 mg, 1.800 mmoles), 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (450 mg, 1.5 mmoles) y carbonato de cesio (1.22 g, 3.75 mmoles) se agitó en DMF (3.8 mL) a 75°C durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 40 g con una pre-corrida de 1% [95:5 de MeOH/NH4OH] en EtOAc, luego 1 a 2% [95:5 de MeOH/NH4OH] en CHCl3 para producir (R)-N-(6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (265 mg, 48% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 9.41 (1 H, br. s.), 8.60 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.25 (1 H, d, J=1.51 Hz), 7.44 (1 H, d, J=1.51 Hz), 6.78 (1 H, s), 4.00 (1 H, d, J=9.82 Hz), 3.67 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.36 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.73-3.06 (5 H, m), 2.09-2.22 (2 H, m), 1.69-1.79 (1 H, m), 1.46-1.64 (2 H, m). LCMS: RT = 0.54 min, MH+ = 360.2.

Ejemplo 350

(R)-N-(6-(1H-Pirazol-1-il)pirimidin-4-.il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Etapa A: 4-Cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina

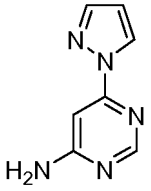


Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (5.96 g, 40

mmoles), 1H-pirazol (2.72 g, 40.0 mmoles) y carbonato de cesio (13.03 g, 40.0 mmoles) se agitó en DMF (25 mL) a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó en 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y purificaron mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 240 g con 0 a 20% de acetato de etilo en hexano para dar 4-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina (4.80 g, 66% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, *CLOROFORMO-d*) δ ppm 8.77 (1 H, d, J=0.76 Hz), 8.55 (1 H, d, J=2.77 Hz), 7.96 (1 H, d, J=1.01 Hz), 7.80 (1 H, d, J=1.01 Hz), 6.51 (1 H,dd, J=2.64, 1.64 Hz).

LCMS: RT = 0.86 min, MH+ = 181.1.

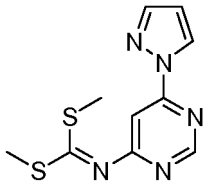
Etapa B: 6-(1H-Pirazol-1-il)pirimidin-4-amina



Una solución de 4-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina (1.31 g, 7.25 mmoles) en amoniaco 2 M (20 mL, 40.0 mmoles)/isopropanol se calentó a 80°C en un frasco sellado durante 24 horas. La reacción se almacenó a temperatura ambiente durante 4 días. El precipitado sólido se filtró y se secó para dar 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (1.15 g, 98% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.53 (1 H, dd, J=2.52, 0.50 Hz), 8.30 (1 H, d, J=0.76 Hz), 7.82 (1 H, d, J=1.01 Hz), 7.19 (2

H, br. s.), 6.88 (1 H, d, J=1.01 Hz),6.55 (1 H, dd, J=2.64, 1.64 Hz). LCMS: RT = 0.52 min, MH+ = 162.1.

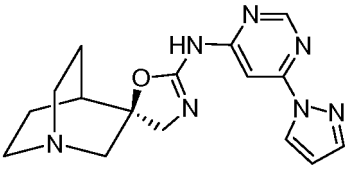
Etapa C: 6-(1H-Pirazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (1.0 g, 6.20 mmoles) en DMF (18 mL) se le añadió por goteo NaOH 10 M (1.24 mL, 12.4 mmoles), disulfuro de carbono (0.33 mL, 15.5 mmoles), NaOH (1.24 mL, 12.4 mmoles) y yodometano (0.966 mL, 15.5 mmoles) a intervalos de 15 minutos. Se continuó agitando durante la noche y la mezcla se vertió en agua. El precipitado color pardo se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (136 mg, 8% de rendimiento).

^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.74 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.64 (1 H, d, J=2.52 Hz), 7.82 (1 H, d, J=1.26 Hz), 7.40 (1 H, d, J=1.01 Hz), 6.57 (1 H, dd, J=2.64, 1.64 Hz), 2.58 (6 H, s). LCMS: RT = 0.96 min, MH+ = 266.1.

Etapa D: (R)-N-(6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

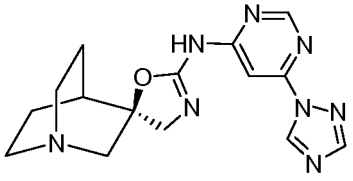


Una suspensión de diclorhidrato de (S)-3-

(aminometil)quinuclidin-3-ol (135 mg, 0.59 mmoles), 6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (130 mg, 0.49 mmoles), y carbonato de cesio (399 mg, 1.23 mmoles) se agitó en DMF (1.2 mL) a 75°C durante 2 horas. La reacción se concentró y purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 40 g con una pre-corrida de 1% [95:5 de MeOH/NH4OH] en EtOAc, luego 1% isocrático de [95:5 de MeOH/MNH4OH] en CHCl3 para producir (R)-N-(6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (105 mg, 66% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.46 (1 H, br. s.), 8.58 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.50 (1 H, dd, J=2.64, 0.63 Hz), 7.74 (1 H, d, J=1.01 Hz), 7.47 (1 H, br. s.), 6.44 (1 H, dd, J=2.64, 1.64 Hz), 3.98 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.65 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.39 (1 H, dd, J=14.86, 1.51 Hz), 2.71-3.09 (5 H, m), 2.10-2.26 (2 H, m), 1.69-1.80 (1 H, m), 1.48-1.64 (2 H, m). LCMS: RT = 0.51 min, MH+ = 326.2.

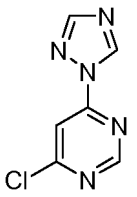
Ejemplo 351

(R)-N-(6-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



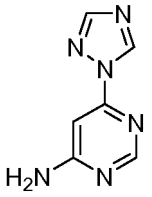
Etapa A: 4-Cloro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-

il)pirimidina



Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (5.96 g, 40 mmoles), 1H-1,2,4-triazol (1.381 g, 20.00 mmoles), y carbonato de cesi (13.03 g, 40.0 mmoles) se agitó en DMF (25 mL) a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 160 g con 25 a 50% de EtOAc en hexano para producir 4-cloro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina (2.78 g, 38% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.21 (1 H, s), 8.87 (1 H, s), 8.15 (1 H, s), 7.91 (1 H, s). LCMS: RT = 0.68 min, MH+ = 182.1.

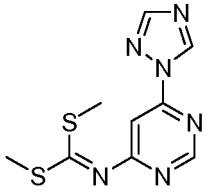
Etapa B: 6-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)pirimidin-4-amina



Una solución de 4-cloro-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina (1.24 g, 6.83 mmoles) en amoniaco 2 M (20 mL, 40.0 mmoles)/isopropanol se calentó a 80°C en un frasco sellado durante 18 horas. Después del enfriamiento el precipitado sólido se filtró y se secó para dar 6-(1H-1,2,4-

triazol-1-il)pirimidin-4-amina (1.06 g, 96% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.30 (1 H, s), 8.35 (1 H, s), 8.30 (1 H, s), 7.39 (2 H, br. s.), 6.83 (1 H, d, J=0.76 Hz). LCMS: RT = 0.41 min, MH+ = 163.1.

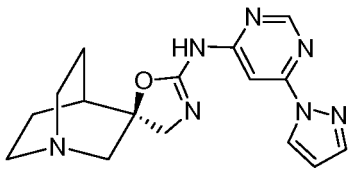
Etapa C: 6-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo



A una solución de 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-amina (1.00 g, 6.17 mmoles) en DMF (18 mL) se le añadió por goteo NaOH 10 M (1.23 mL, 12.3 mmoles), disulfuro de carbono (0.927 mL, 15.4 mmoles), NaOH (1.23 mL, 12.3 mmoles) y yodometano (0.96 mL, 15 mmoles) a intervalos de 15 minutos. Se continuó agitando durante 2 horas y la mezcla se vertió en agua. La solución turbia se dividió con EtOAc, se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 110 g con 10 a 50% de EtOAc en hexano para producir 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (541 mg, 33% de rendimiento). 1H RMN 4:1 mezcla de rotámeros (400 MHz, MeOD) δ ppm 9.42 (0.74 H, s), 9.40 (0.35 H, s), 9.04 (0.32 H, s), 8.84 (0.76 H, d, J=1.01 Hz), 8.81 (0.33 H, d, J=1.01 Hz), 8.23 (1 H, s), 7.42 (0.75 H, d, J=1.01 Hz), 2.64 (1.2 H, s), 2.59 (4.8 H, s). LCMS: RT =

0.86 min, MH+ = 267.1.

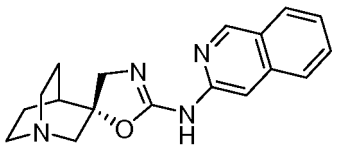
Etapa D: (R)-N-(6-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



Una suspensión de diclorhidrato de (S)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol (412 mg, 1.800 mmoles), 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-ilcarbonimidoditioato de dimetilo (400 mg, 1.5 mmoles) y carbonato de cesio (1222 mg, 3.75 mmoles) se agitó en DMF (3.8 mL) a 75°C durante 2 horas. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía por vaporización en un cartucho de gel de sílice de 40 g con una pre-corrida de 1% [95:5 de MeOH/NH4OH] en EtOAc, luego 1 a 3% [95:5 de MeOH/NH4OH] en CHCl3 para producir (R)-N-(6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina (210 mg, 43% de rendimiento). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9.45 (1 H, br. s.), 9.14 (1 H, s), 8.61 (1 H, d, J=1.01 Hz), 8.08 (1 H, s), 7.39 (1 H, s), 4.00 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.67 (1 H, d, J=9.57 Hz), 3.38 (1 H, dd, J=14.86, 1.76 Hz), 2.71-3.08 (5 H, m), 2.08-2.23 (2 H, m), 1.68-1.80 (1 H, m), 1.45-1.64 (2 H, m). LCMS: RT = 0.46 min, MH+ = 327.2.

Ejemplo 352

(S)-N-(Isoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



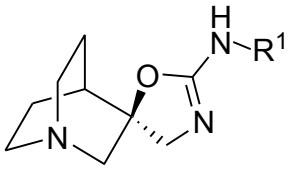
(S)-N-(Isoquinolin-3-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina se preparó mediante el método del ejemplo 239 (etapas A-B), iniciando a partir de diclorhidrato de (R)-3-(aminometil)quinuclidin-3-ol. ^{1}H RMN (400 MHz, *MeOD*) δ ppm 9.00 (1 H, s), 7.91 (1 H, d, *J*=8.06 Hz), 7.70 (1 H, d, *J*=8.31 Hz), 7.58 (1 H, t, *J*=7.18 Hz), 7.40 (1 H, t, *J*=7.05 Hz), 7.30 (1 H, br. s.), 3.95 (1 H, d, *J*=9.82 Hz), 3.64 (1 H, d, *J*=10.07 Hz), 3.16-3.25 (1 H, m), 3.02-3.13 (1 H, m), 2.92 (2 H, t, *J*=7.30 Hz), 2.80 (2 H, t, *J*=7.05 Hz), 2.05-2.23 (2 H, m), 1.52-1.84 (3 H, m). MS (LC/MS) R.T. = 1.39; $[M+H]^+$ = 309.21.

Será evidente para un experto en la técnica que la presente invención no está limitada a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que se puede incorporar en cualquier otra forma específica sin alejarse de los atributos esenciales de la misma. Se desea por lo tanto que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos,

haciendo referencias a las reivindicaciones anexas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y se intenta por lo tanto que todos los cambios que estén dentro del significado y alcance de equivalencia de las reivindicaciones sean abarcados en la presente.

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

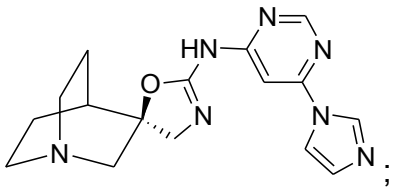
1. Un compuesto de formula I, o un estereoisómero del mismo,



I

en donde R1 es pirimidinilo sustituido con 1 sustituyente imidazolilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1: (R)-N-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

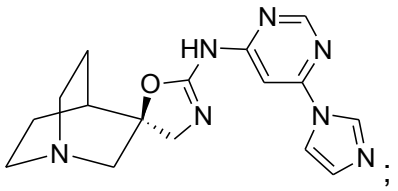


; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

4. La composición de la reivindicación 3 donde el compuesto de la reivindicación 1 es (R)-N-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina



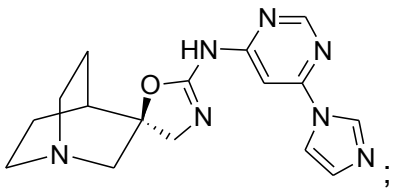
; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Un método para el tratamiento de esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, artritis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, o diabetes que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 a un paciente.

6. El método de la reivindicación 5 dirigido a esquizofrenia.

7. El método de la reivindicación 6 donde el compuesto

de la reivindicación 1 es (R)-N-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

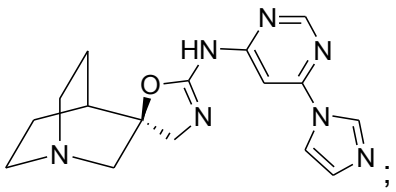


;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El método de la reivindicación 7 dirigido a enfermedad de Alzheimer.

9. El método de la reivindicación 8 donde el compuesto de la reivindicación 1 es (R)-N-(6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il)-4H-1'-azaspiro[oxazol-5,3'-biciclo[2.2.2]octan]-2-amina

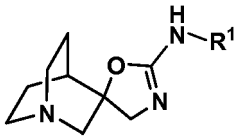


;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos de la fórmula I,



I

incluyendo sus sales, así como composiciones y métodos para usar los compuestos. Los compuestos son ligandos para el receptor nicotínico 7 y pueden ser útiles para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central, especialmente trastornos afectivos y neurodegenerativos.

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

PODER OTORGADO POR BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

APOSTILLA

1. PAÍS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR:
SALLY B. HANSEN

3. QUIEN ACTÚA EN CALIDAD DE NOTARIO PÚBLICO DE NUEVA JERSEY

4. LLEVA EL SELLO DE:
SALLY B. HANSEN, NOTARIO

CERTIFICADO

5. EN TRENTON, NUEVA JERSEY

6. EL 28 DE JUNIO DE 2007

7. POR BRADLEY ABELOW, TESORERO DE NUEVA JERSEY

8. N° A295716

9. SELLO (APARECE ADHERIDO SELLO DORADO)

10. FIRMA (FIRMADO) BRADLEY ABELOW

Texto en inglés y en español mediante el cual **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** domiciliada en Nueva York, Nueva York, otorga poder a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA**

Dado y suscrito el 30 de mayo de 2007

(Firmado) Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior)

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RES. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

1

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0507071 al español de un documento escrito en inglés, efectuada por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor e Intérprete Oficial inglés-español-inglés según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario certifica el 30 de mayo de 2007 la existencia legal de la sociedad **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY** así como las funciones y firma de su representante autorizado Anastasia P. Winslow, Senior Patent Counsel (Abogado de Patentes Senior) para lo cual se basó en los documentos relacionados en inglés en el punto 6 de la certificación los cuales se traducen aquí al español, a saber:

Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.

Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado mayo 24, 2005.

[Firmado] SALLY B. HANSEN, Notario Público

[Sello en tinta que dice: "SALLY B. HANSEN. Notario Público de Nueva Jersey. Mi comisión vence el 6 de junio de 2010"]

[Aparece sello realzado]

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 82106

JAIME A. GARAVITO B
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

2

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SALLY B HANSEN

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SALLY B HANSEN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 28TH DAY OF JUNE 2007

7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A295716

9. SEAL/STAMP:



10. SIGNATURE

Bradley Abelow

BAKER & MCKENZIE

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 860.066.640-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 376 2211
www.bakernet.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY

domiciled in

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA

with domicile at Av. 82 No. 10 – 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b)Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 30 day of May of 2007

Signature of the person issuing the Power

Anastasia P. Winslow
Senior Patent Counsel

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

BRISTOL–MYERS SQUIBB COMPANY

domiciliada en

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América

declara por el presente que otorga a

ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA

con domicilio en la Av. 82 No. 10 – 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 30 días del mes de mayo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

BAKER & MCKENZIE

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 30 day of May 2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **Name of the person issuing the power**
Anastasia P. Winslow
of legal age and domiciled in
Princeton, NJ USA
Address, city, state, country
set his hand on the foregoing document.

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Senior Patent Counsel
Position of the person issuing the Power
of the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4. That the judicial person **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
having its home office in
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 United States of America
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:
(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)
- Certification executed by Sr. Vice President and General Counsel of Bristol-Myers Squibb Company on April 7, 2007
- Amended and Restated Certificate of Incorporation of Bristol-Myers Squibb Company dated May 24, 2005

Notary Public
SALLY B. HANSEN
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires June 6, 2010

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 30 días del mes de mayo de 2007, el suscrito Notario

DA FE

1 Que Anastasia P. Winslow
mayor y domiciliado en Princeton, NJ
Estados Unidos de América
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Abogados de Patentes Senior
de la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

4 Que la persona jurídica **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
con sede en
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543-4000 Estados Unidos de América
está legalmente constituída, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:
- Certificación suscrita por el Vicepresidente Senior y el Asesor Legal de Bristol-Myers Squibb Company el 7 de abril de 2007.
- Certificado de Constitución Enmendado y Replanteado de Bristol-Myers Squibb Company fechado el 4 de mayo de 2005.

El Notario Público

5

ASSIGNMENT

We,

James H. Cook, II, Ivar M. McDonald, Dalton King, Richard E. Olson, Nenghui Wang, Christiana I. Iwuagwu, F. Christopher Zusi, John E. Macor,

pursuant to contractual obligations heretofore assumed by us and/or for good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, do hereby sell and assign to **Bristol-Myers Squibb Company**, a Delaware corporation, having a place of business at Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest, which includes the right to and full benefit of such priorities as may now or hereafter be granted to us by local laws or by treaty, including any international convention for the protection of industrial property, in and for all countries of the world, including the United States and its territories and possessions, in and to the invention entitled:

QUINUCLIDINE COMPOUNDS AS ALPHA-7 NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR LIGANDS

invented by us and described in PCT International Patent Application

Application No. PCT/US2009/62492, filed October 29, 2009

Including said PCT International Patent Application and any application claiming priority from said PCT International Patent Application, filed in any country, and any patents which may be issued and/or granted thereon, and all divisions, continuations, reissues, reexamination certificates and extensions thereof in all countries, the said interest being the entire ownership of said invention and all of said applications, patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates to be held and enjoyed by the said Bristol-Myers Squibb Company and its successors and assigns to the full end of the terms to which said patents (including reissue patents), extensions and reexamination certificates may be granted and/or issued, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made;

And we hereby agree to communicate to said assignee or its representatives any facts known to us respecting said invention, to testify in any legal proceedings, to sign and/or execute any further documents and/or instruments which may be necessary, lawful and proper in and/or for the filing and/or prosecution of all applications, including divisional, continuation and reissue applications, extensions and reexamination certificates and/or the granting and/or issuance thereof and/or to otherwise secure title to said invention and all of said applications, patents (including reissue patents, extensions and reexamination certificates in said assignee, and in general to do everything possible to aid said assignee, its successors and assigns to obtain and enforce proper protection for said invention in all countries.

Signed this 3 day of November, 2009 by James H. Cook II

James H. Cook, II

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 3 of November, 2009, before me came **James H. Cook, II**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.

Annamarie Bodisch
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

[SEAL]

Signed this 29 day of OCTOBER, 2009 by _____
Ivar M. McDonald

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 29 of October, 2009, before me came **Ivar M. McDonald**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.



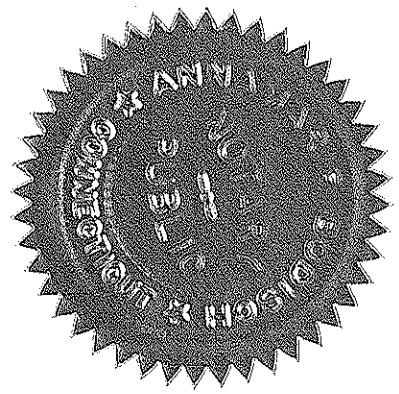
_____
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

Signed this 3rd day of November, 2009 by _____
Dalton King

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 3 of November, 2009, before me came **Dalton King**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.



_____
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

Signed this 3rd day of November, 2009 by _____
Richard E. Olson

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 3 of November, 2009, before me came **Richard E. Olson**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.



_____
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

Signed this 2 day of November, 2009 by _____
Nenghui Wang

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 2 of November, 2009, before me came **Nenghui Wang**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.



_____
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

Signed this 2nd day of November, 2009 by C. I. Iwuagwu
Christiana I. Iwuagwu

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 2 of November, 2009, before me came **Christiana I. Iwuagwu**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that she executed it.



[SEAL]

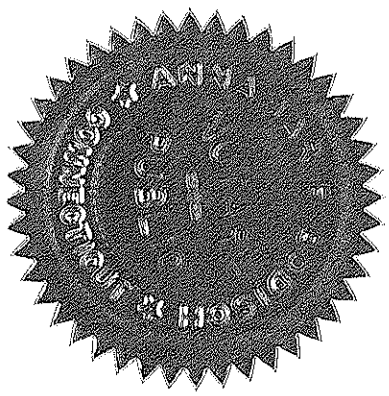
Annamarie Bodisch
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

Signed this 2 day of November, 2009 by F. Christopher Zusi
F. Christopher Zusi

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 2 of November, 2009, before me came **F. Christopher Zusi**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.



Annamarie Bodisch
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

Signed this 3rd day of November, 2009 by John E. Macor
John E. Macor

STATE OF Connecticut)
) ss. Wallingford
COUNTY OF New Haven)

On this day 3 of November, 2009, before me came **John E. Macor**, to me known to be the person of that name mentioned in, and who executed the foregoing Assignment and acknowledged that he executed it.



[SEAL]

Annamarie Bodisch
Notary Public

ANNAMARIE BODISCH
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION EXPIRES MARCH 31, 2010

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América

2. Este documento público ha sido firmado por:

   Sally B Hansen

3. Actuado en su calidad de: Notario Público de New Jersey
4. Lleva el sello / estampilla de: Sally B Hansen, Notario

CERTIFICA

5. En Trenton, New Jersey
6. El 25 de abril de 2012
7. Por: Andrew P Sidamon-Eristoff
   Tesorero del Estado
8. No. A455498
9. Sello / Estampilla
   Gran sello del estado de New Jersey
10. Firma
    (Firma Ilegible)

Número de certificado: 124680447

Verifique este número de certificado en

https://wwwl.state.nj.us/TYTR_StandingCert/CSP/Verify_Cert.jsp

Yo, Paul D. Golian, Consejero General Asistente, Departamento de Patentes – Bristol-Myers Squibb Company, por la presente certifico que la cesión adjunta en una copia completa, total, verdadera y exacta de la cesión original firmada por los inventores.

(Firma ilegible) Paul D. Golian

ESTADO DE NEW JERSEY

ss

CONDADO DE MERCER

Suscrito ante mi este día 23 de Abril de 2012

(Firma de Sally B. Hansen)

Notario Público

Estampilla de Notario Público

Sello (SALLY B HANSEN

Notario Público de New Jersey

Mi comisión expira el 6 de Junio de 2015)

Expediente No. 11163A-WO-PCT

CESIÓN

Nosotros,

James H. Cook, II, Ivar M. McDonald, Daiton King, Richard E. Olson, Nenghui Wang, Chrístiana I. Iwuagwu, F. Christopher Zusi, John E. Macor

de conformidad con las obligaciones contractuales asumidas por nosotros hasta ahora y / o para una correcta y valiosa consideración, el recibo y pertinencia de lo cual es por este medio reconocido, por este medio vendemos y cedemos a **Bristol-Myers Squibb Company** una sociedad de Delaware que tiene su domicilio social en Rt. 206 & Province Line Road, Princeton, NJ 08543-4000, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de nuestros derechos, títulos en intereses, lo cual incluye el derecho a, y la totalidad de los beneficios sobre dichas prioridades como pueda ser ahora o desde ahora ser garantizadas por nosotros por las leyes locales o por tratados, incluyendo cualquier convenio internacional para protección de propiedad industrial, en y para todos los países del mundo, incluyendo a los Estados Unidos y sus territorios y posesiones en y para una invención titulada:

COMPUESTOS DE QUINUCLIDINA COMO LIGANDOS RECEPTORES ALPHA-7 NICOTINICO ACETILENOCOLINO

inventada por nosotros y descrita en la Solicitud Internacional de Patente PCT

Solicitud No. PCT/US2009/62492, presentada el 29 de Octubre de 2009.

Incluyendo dicha Solicitud Internacional de Patente PCT y cualquier solicitud que reclame prioridad sobre dicha Solicitud Internacional de Patente PCT, presentada en cualquier país, y cualquier patente la cual pueda ser expedida y/o concedida al respecto y todas las divisiones, continuaciones, re expediciones, certificaciones de reexaminación y extensiones de la misma en todos los países, siendo dicho interés de entera propiedad de dicha invención y de todos las dichas aplicaciones, patentes (incluidas la reexpedición de patentes), extensiones y certificados de reexaminación a ser realizados y disfrutados por dicha Bristol-Myers Squibb Company y sus sucesores y cesionarios hasta la finalización de los términos para los cuales dichas patentes (incluyendo las patentes reexpedidas), extensiones y certificados de reexaminación puedan ser concedidos y/o expedidos, exactamente y completamente de la misma forma que hubieran sido disfrutados por nosotros si esta venta, cesión o transferencia, no hubiera tenido lugar;

Y por este medio acordamos comunicar a dicho cesionario o a sus representantes cualquier hecho conocido por nosotros con respecto a dicha invención, para testificar en cualquier procedimiento legal, para firmar y/o ejecutar cualquier documento adicional y/o instrumento el cual pueda ser necesario, legal y apropiado en y/o para la presentación y/o procesamiento de todas las solicitudes, incluyendo divisiones, continuaciones y solicitudes de reexpedición, extensiones y certificados de reexaminación y/o la concesión y/ o expedición de las mismas y/o para de otra manera asegurar el título para dicha invención y todo de los solicitantes mencionados, patentes (incluyendo reexpedición de patentes) extensiones, y certificados de reexaminación en dicha cesión, y en general para hacer todo lo posible para colaborar con dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios para obtener y hacer cumplir la adecuada protección para dicha invención en todos los países.

Firmado este día 3 de Noviembre de 2009 por (firma ilegible) James H. Cook, II

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 3 de Noviembre de 2009, ante mí se presentó James H. Cook, II, a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla) Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH
NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010

Firmado este día 29 de Octubre de 2009 por (firma ilegible) Ivar M. McDonald

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 29 de Octubre de 2009, ante mí se presentó Ivar M. McDonald, a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla) Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH

NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010

Firmado este día 3 de Noviembre de 2009 por (manuscrito Dalton King) Dalton King

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 3 de Noviembre de 2009, ante mí se presentó Dalton King , a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla)

Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH
NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010

Firmado este día 3 de Noviembre de 2009 por (firma ilegible) Richard E. Olson

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 3 de Noviembre de 2009, ante mí se presentó Richard E. Olson, a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla)

Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH
NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010

Firmado este día 2 de Noviembre de 2009 por (firma ilegible) Nenghui Wang

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 2 de Noviembre de 2009, ante mí se presentó Nenghui Wang, a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla)

Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH
NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010

Firmado este día 2 de Noviembre de 2009 por (firma ilegible) Christiana I. Iwuagwu

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 2 de Noviembre de 2009, ante mí se presentó Christiana I. Iwuagwu, a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla)

Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH
NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010

Firmado este día 2 de Noviembre de 2009 por (firma ilegible) F. Christopher Zusi

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 2 de Noviembre de 2009, ante mí se presentó F. Christopher Zusi, a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla)

Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH
NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010

Firmado este día 3 de Noviembre de 2009 por (firma ilegible) John E. Macor

ESTADO DE Connecticut

Ss Wallingford

CONDADO DE New Haven

Este 3 de Noviembre de 2009, ante mí se presentó John E. Macor, a quien conozco como la persona cuyo nombre se menciona, y quien ejecutó la Cesión anterior y reconoció que él la ejecutó.

(Estampilla)

Firma Ilegible
Notario Público
ANNMARIE BODISH
NOTARIO PÚBLICO
MI COMISION EXPIRA EL 31 DE MARZO DE 2010