COMPUESTOS AZA BICÍCLICOS COMO AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO M1

La presente invención se relaciona con compuestas que son agonistas del receptor muscarínico M1 y/o M4 y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1/M4. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos terapéuticos de los compuestos.

Antecedentes de la invención

Los receptores de acetilcolina muscarínicos (mAChR) son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G que media las acciones de la acetilcolina neurotransmisora tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Se clonaron cinco subtipos de mAChr, M_1 a M_5. El mAChR M_1 se expresa, predominantemente, de forma postsináptica en el córtex, hipocampo, cuerpo estriado y tálamo; los mAChR M_2 se ubican, predominantemente, en el tronco encefálico y tálamo, aunque también el córtex, hipocampo y cuerpo estriado donde residen en las terminales sinápticas colinérgicas (Langmead et ál., 2008 BrJ Pharmacol). Sin embargo, los mAChR M_2 también se expresan de forma periférica en el tejido cardíaco (donde media

la inervación vegal del corazón) y en el músculo blando y glándulas exócrinas. Los mAChR M_3 se expresan en un nivel relativamente bajo en el CNS, pero se expresan ampliamente en el músculo blando y tejidos glandulares, tal como glándulas sudoríparas y salivales (Langmead et ál., 2008 Br JPharmacol).

Los receptores muscarínicos en el sistema nervioso central, especialmente el mAChR M_1, desempeñan un rol crítico en la medición del proceso cognitivo superior. Las enfermedades asociadas con deficiencias cognitivas, tal como la enfermedad de Alzheimer, están acompañadas por la pérdida de neuronas colinérgicas en el prosencéfalo basal (Whitehouse et ál., 1982 Science). En la esquizofrenia, que también tiene deficiencia cognitiva como un componente importante de la evaluación clínica, la densidad de mAChR se ve reducida en la corteza prefrontal, hipocampo y el putamen caudado de los sujetos esquizofrénicos (Dean et ál., 2002 Mol Psychiatry). Además, en modelos animales, el bloqueo o daño en las vías colinérgicas centrales tiene como resultado deficiencias cognitivas profundas y los antagonistas de mAChR no selectivos han mostrado inducir efectos psicotomiméticos en pacientes psiquiátricos. La terapia de sustitución colinérgica se basó ampliamente en el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para evitar la degradación de la acetilcolina endógena. Estos

compuestos mostraron eficacia con respecto a la disminución cognitiva sintomática en la clínica, pero dio paso a un aumento en los efectos secundarios limitantes de la dosis que fueron el resultado de la estimulación de los mAChR M_2 y M_3, que incluyen motilidad gastrointestinal disfuncional, bradicardia, náuseas y vómitos (http://www.drugs.com/pro/donepezil.html: http://www.drugs.com/pro/rivastigmine.html).

Los esfuerzos de descubrimiento adicionales se dirigieron a la identificación de agonistas del mAChR M_1 con el objetivo de inducir mejoras selectivas en las funciones cognitivas con un perfil de efectos secundarios favorable. Dichos esfuerzos tuvieron como resultado la identificación de un intervalo de agonistas, ejemplificados mediante compuestos tales como xanomelina, AF267B, sabcomelina, milamelina y cevimelina. Varios de estos compuestos demostraron ser altamente eficaces en modelos de cognición preclínicos en roedores y/o primates no humanos. La milamelina mostró eficacia con respecto a las deficiencias inducidas por escopolamina en la memoria de trabajo y espacial en roedores; la sabcomelina mostró eficacia en una tarea de discriminación de objetos visual en monos titíy la xanomelina revirtió las deficiencias inducidas por el antagonista de mAChR en el rendimiento cognitivo en un paradigma de evitación pasivo.

La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es el trastorno neurodegenerativo más común (26,6 millones de personas alrededor del mundo en 2006) que afecta a las personas mayores, lo que tiene como resultado la pérdida de memoria profunda y disfunción cognitiva. La etiología de la enfermedad es compleja, pero se caracteriza por dos patologías cerebrales distintivas: aumento de placas amiloides compuestas principalmente por el péptido amiloide-β (Aβ) y ovillos neurofibrilares, formados por proteínas tau hiperfosforiladas. Se cree que la acumulación de Aβ es la característica central en la progresión de AD y, como tal, varias terapias putativas para el tratamiento de AD se dirigen actualmente a la inhibición de la producción de Aβ. Aβ se deriva de la escisión proteolítica de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés) unida a la membrana. La APP se procesa mediante dos vías, la nonamiloidogénica y la amiloidogénica. La escisión de APP mediante γ-secretasa es común en ambas vías, pero en la APP anterior se escinde mediante una α-secretasa para proporcionar una APPα soluble. Sin embargo, en la vía amiloidogénica, la APP se escinde mediante β-secretasa para proporcionar APPβ solubles, así como también Aβ. Los estudios *in vitro* mostraron que los agonistas de mAChR pueden promover el procesamiento de APP hacia la vía no amiloidogénica soluble.

Los estudios *in vivo* mostraron que el agonista de mAChR, AF267B, alteró la patología similar a la enfermedad en ratones transgénicos 3xTgAD, un modelo de los diferentes componentes de la enfermedad de Alzheimer (Caccamo et ál., 2006 Neuron). El agonista de mAChR cevimelina mostró proporcionar una reducción pequeña, pero significativa, en los niveles de Aβ en el fluido cerebroespinal de los pacientes con Alzheimer, lo que demuestra, de esta manera, la potencial eficacia de modificación de la enfermedad (Nitsch et ál., 2000 Neurol).

Los estudios preclínicos sugirieron que los agonistas de mAChR muestran un perfil similar a antipsicótico atípico en un intervalo de paradigmas preclínicos. El agonista de mAChR, xanomelina, invierte la cantidad de comportamientos mediados por la dopamina, que incluyen el movimiento inducido por anfetamina en ratas, trepado inducido por apomorfina en ratones, rotación activada por el agonista de dopamina en ratas con lesiones con 6-OH-DA unilaterales e inquietud motora inducida por anfetamina en monos (sin inducción de EPS). También mostró inhibir la activación de células de dopamina A10, pero no A9, y la evitación condicionada, e induce la expresión de c-fos en la corteza prefrontal y núcleo accumbens, pero no en el cuerpo estriado en ratas. La totalidad de estos datos sugiere un perfil similar al antipsicótico atípico (Mirza

et ál., 1999 CNS Drug Rev). Los receptores muscarínicos también se han visto implicados en la neurobiología de la adicción. Los efectos de refuerzo de la cocaína y otras sustancias adictivas están mediados por el sistema de dopamina mesolímbica donde los estudios del comportamiento y neuroquímicos mostraron que los subtipos de receptores muscarínicos colinérgicos desempeñan un papel importante en la regulación de la neurotrasmisión dopaminérgica. Por ejemplo, los ratones M(4) (-/-) demostraron un comportamiento guiado por la recompensa significativamente mejorado como resultado de la exposición a la cocaína (Schmidt et ál Psychopharmacology (2011) Ago;216(3):367-78). Se demostró además que la xanomelina bloquea los efectos de la cocaína en estos modelos.

Los receptores muscarínicos también se ven implicados en el control de movimiento y representan, potencialmente, tratamientos nuevos para los trastornos de movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, ADHD, enfermedad de Huntington, síndrome de tourette y otros síndromes asociados con la disfunción dopaminérgica como un factor patogénico subyacente que activa la enfermedad.

La xanomelina, sabcomelina, milamelina y cevimelina evolucionaron en varias etapas de desarrollo clínico para el

tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y/o esquizofrenia. Los estudios clínicos de fase II con xanomelina demostraron su eficacia con respecto a varios dominios de síntomas cognitivos, que incluyen alteraciones en el comportamiento y alucinaciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Bodick et ál., 1997 Arch Neurol). Este compuesto también fue evaluado en un estudio de Fase II pequeño de esquizofrénicos y proporcionó una reducción significativa en los síntomas positivos y negativos cuando se compara con el control placebo (Shekhar et ál., 2008 Am J Psych). Sin embargo, en todos los estudios clínicos la xanomelina y otros agonistas de mAChR relacionados mostraron un margen de seguridad inaceptable con respecto a los eventos secundarios colinérgicos que incluyen náusea, dolor gastrointestinal, diarrea, diaforesis (sudor excesivo), hipersalivación (salivación excesiva), síncope y bradicardia.

Los receptores muscarínicos se ven implicados en el dolor central y periféricos. El dolor puede dividirse en tres tipos diferentes: agudo, inflamatorio y neuropático. El dolor agudo cumple una función protectora importante para mantener el organismo seguro de estímulos que puedan producir daños en el tejido; sin embargo, se necesita un tratamiento del dolor luego de la cirugía. El dolor inflamatorio puede ocurrir debido a muchas razones que incluyen daño en el tejido, respuesta

autoinmunitaria e invasión de patógenos y se activa mediante la acción de mediadores inflamatorios tales como los neuropéptidos y prostaglandinas que tienen como resultado inflamación y dolor neuronal. El dolor neuropático se relaciona con sensaciones de dolor anormales a estímulos no dolorosos. El dolor neuropático se relaciona con una cantidad de enfermedades/traumas diferentes, tales como daño en la médula espinal, esclerosis múltiple, diabetes (neuropatía diabética), infección viral (tal como VIH o herpes). También es común en el cáncer tanto como resultado de la enfermedad o como efecto secundario de la quimioterapia. La activación de los receptores muscarínicos demostró ser analgésica en una cantidad de estados de dolor a través de la activación de receptores en la médula espinal y centros de dolor superiores en el cerebro. El aumento de los niveles endógenos de acetilcolina a través de los inhibidores de acetilcolinesterasa, la activación directa de los receptores muscarínicos con agonistas o moduladores alostéricos demostró tener actividad analgésica. En contraste el bloqueo de los receptores muscarínicos con antagonistas o mediante el uso de ratones transgénicos aumenta la sensibilidad al dolor. La evidencia del papel del receptor de M1 en el dolor se trata por D. F. Fiorino y M. Garcia-Guzman, 2012.

Más recientemente, se identificaron una pequeña cantidad de

compuestos que muestran selectividad para el subtipo del mAChR M_1 en lugar de los subtipos de mAChR que se expresan de forma periférica (Bridges et ál., 2008 Bioorg Med Chem Lett; Johnson et ál., 2010 Bioorg Med Chem Lett; Budzik et ál, 2010 ACS Med Chem Lett). A pesar del aumento de los niveles de selectividad con respecto al subtipo del mACh M_3, algunos de estos compuestos retienen una actividad significativa del agonista tanto en este subtipo como en el subtipo del mAChR M_2. En la presente se describe una serie de compuestos que muestran, de forma inesperada, niveles altos de selectividad para los mAChR M_1 y/o M_4 sobre los subtipos de receptores M_2 y M_3.

Descripción de Figuras

La descripción de las figuras puede encontrarse en las secciones experimentales B y C.

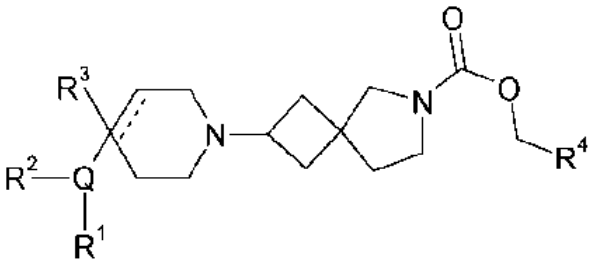
La Figura 1 muestra el hallazgo de que el Isómero 2 del Ejemplo 1-33 revierte la amnesia inducida por escopolamina en una forma dependiente de la dosis, con un ED_{50} aproximado de ca. 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg fue similar al producido por el inhibidor de colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, ip) que funcionó como un control positivo.

La Figura 2 muestra el efecto de compuestos de prueba nuevos en la hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas. El comportamiento similar al antipsicótico se evaluó en ratas mediante la inhibición de la hiperactividad (o hiperlocomoción) provocada por la d-anfetamina. Se muestran los datos del Isómero 2 el Ejemplo 1-21, Isómero 2 del 1-33, Isómero 2 del 2-7 y el Isómero 2 del 2-17.

La invención

La presente invención proporciona compuestos que tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M1 y/o M4. Más particularmente, la invención proporciona compuestos que exhiben selectividad para el receptor M1 y/o M4 con respecto a los subtipos del receptor M2 y M3.

Por consiguiente, en una modalidad, (Modalidad 1.1), la invención proporciona un compuesto de fórmula (1):



(1)

o una sal de este, donde

Q es un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S;

R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

R^2 se seleccionada de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxi; metoxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6}; o R^1 y R^2 pueden unirse para formar un anillo aromático fusionado de 6 miembros;

R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-9} que es opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno, dos o tres, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden estar opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidada de estos;

R^4 es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este;

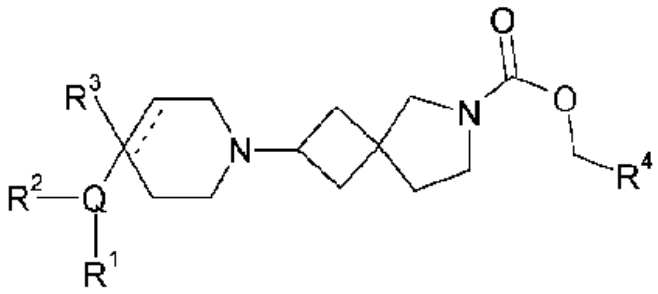
R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o un grupo de fórmula $CH_2N(R^a)COOR^b$;

R^a se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrógeno C_{1-4} no aromático.

R^b es un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de

flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxi; metoxi; amino; o un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y la línea punteada indica un segundo enlace carbono-carbono opcional, siempre que cuando exista un segundo enlace carbono-carbono, R^3 no esté presente.

Por consiguiente, en una modalidad, (Modalidad 1.1a), la invención proporciona un compuesto de fórmula (1a):



(1a)

o una sal de este, donde

Q es un anillo heterocíclico monocíclico de cinco, seis o siete miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S;

R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente

sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxi; metoxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 and SO_2R^5; un grupo hidrocarbono no aromático C_{1-6}; o R^1 o R^2 pueden unirse para formar un anillo aromático fusionado de 6 miembros;

R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-9} que se encuentra opcionalmente sustituido con un o seis átomos de flúor y donde uno, dos o tres, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este;

R^4 es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno o seis átomos de

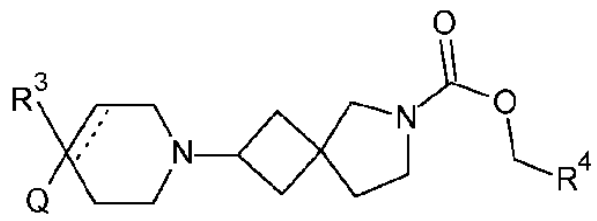
flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este;

R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o un grupo de fórmula $CH_2N(R^a)COOR^b$;

R^a se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrógeno C_{1-4} no aromático.

R^b es un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxi; metoxi; amino; o un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y la línea punteada indica un segundo enlace carbono-carbono opcional, siempre que cuando exista un segundo enlace carbono-carbono, R^3 no esté presente.

Por consiguiente, en una modalidad, (Modalidad 1.1b), la invención proporciona un compuesto de fórmula (1b):



(1b)

o una sal de este, donde

Q es un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S;

R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-9} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno, dos o tres, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este;

R^4 es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con un o seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de

este;

y la línea punteada indica un segundo enlace carbono-carbono opcional, siempre que cuando un exista un segundo enlace carbono-carbono, R^3 no esté presente.

Los compuestos particulares de la fórmula (1), (1a) o (1b) son como se definen en las Modalidades 1.2 a 1.180 establecidas a continuación.

1.2 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 donde Q es un anillo heterocíclico aromático o insaturado.

1.3 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.2 donde Q es un anillo heterocíclico aromático.

1.4 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.3 donde Q es un anillo heterocíclico aromático que contiene un miembro del anillo de nitrógeno y, opcionalmente, uno o dos miembros del anillo adicionales seleccionados de O, N y S.

1.5 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.4 donde Q es un anillo heterocíclico aromático que contiene un miembro del anillo de nitrógeno y, opcionalmente, un miembro del anillo

adicional seleccionado de O, N y S.

1.6 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.5 donde Q es un anillo heterocíclico aromático que contiene uno o dos miembros del anillo de nitrógeno.

1.7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.6 donde Q es un anillo heterocíclico de cinco miembros unidos a un anillo de seis miembros adyacente mediante un átomo de carbono de dicho anillo heterocíclico de cinco miembros.

1.8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.6 donde Q es un anillo heterocíclico de cinco miembros unidos a un anillo de seis miembros adyacente mediante un átomo de nitrógeno de dicho anillo heterocíclico de cinco miembros.

1.9 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 donde Q se selecciona de 1-pirrolilo, 2-imidazolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-tiazolilo, 2-oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo y formas tutoméricas de estos.

1.10 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.6 donde Q es un anillo pirrolo.

1.11 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.6 donde Q es un anillo imidazol.

1.12 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.6 donde Q es un anillo pirrazol.

1.13 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.6 donde Q se selecciona de 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo y formas tautoméricas de estos.

1.14 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 donde Q es un anillo de 6 miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno.

1.15 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.14, donde Q es piridilo, pirazilo o un anillo de 2-oxo-3N (3-piperidin-2-ona) que contiene 0-2 enlaces C-C insaturados.

1.16 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 donde Q es un anillo heterocíclico insaturado de 5, 6 o 7 miembros.

1.17 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.16 donde Q es 5-pirolidinilo.

1.18 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 donde Q es un bicíclico; que tiene un anillo adicional enlazado a Q.

1.19 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1b donde Q tiene uno o más sustituyentes, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes, que pueden seleccionarse de uno R^1 y/o R^2 donde R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes. Sustituyentes adicionales para Q pueden incluir (L)-R^{10}, (L)-R^{11} y (L)-R^{12}, donde L es un enlace o un grupo CH_2; R^{10}, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^{15}; $NR^{15}R^{16}$; COR^{15}; CSR^{15}; $COOR^{15}$; $COSR^{15}$; $OCOR^{15}$; $NR^{17}COR^{15}$; $CONR^{15}R^{16}$; $CSNR^{15}R^{16}$; $NR^{17}CONR^{15}R^{16}$; $R^{17}COOR^{15}$; $OCONR^{15}R^{16}$; SR^{15}; SOR^{15} y SO_2R^{15}; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R^8

que consiste en hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos;

donde R^{15}, R^{16} y R^{17} son iguales o diferentes, o pueden estar unidos para formar un anillo, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de estas; o un grupo de fórmula $CH_2N(R^a)COOR^b$; o un grupo de fórmula (L)-R^{18} donde L es un enlace o un grupo CH_2 y R^{18} es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos se seleccionan de un grupo

R^8.

1.20 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.19 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5, $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R^8 que consiste en hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado

de O, N y S y formas oxidadas de estos;

1.21 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.20, donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-5} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R^8 que consiste en flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y

formas oxidadas de estos;

1.22 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.21, donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R^8 que consiste en hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un

heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos;

1.23 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.19 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de estos; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y formas oxidadas de estos, donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos se seleccionan de un grupo R^8 que consiste en flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de estos.

1.24 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.23 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos;

1.25 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.24 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor.

1.26 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.25 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor.

1.27 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.26 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; ciano; NH_2, COR^5; $COOR^5$ y

un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} saturado que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor.

1.28 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.27 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; COR^5; $COOR^5$; $CONR^5R^6$ y un grupo alquilo C_{1-4}.

1.29 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.28 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; COR^5; $COOR^5$; y un grupo alquilo C_{1-3}.

1.30 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.29 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo y $COOR^5$.

1.31 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.30 donde R^1 es hidrógeno.

1.32 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.30 donde R^1 es metilo o etilo.

1.33 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.20 a 1.30, donde R^1 es COOMe; COOEt; COMe; COEt; $CONH_2$; CF_3; CONHMe; $CON(Me)_2$; $COCF_3$; CO-ciclopropilo; CO-ciclobutilo; CONHet; COH; NH_2; OMe.

1.34 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.33 donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxi; metoxi; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6}; o se unen con R^1 para formar un anillo aromático fusionado de 6 miembros.

1.35 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.34 donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; hidroxi; metoxi; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6}.

1.36 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.35 donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; metoxi; y un grupo hidrocarburo saturado.

1.37 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.36 donde R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; metoxi; y un grupo alquilo C_{1-4}.

1.38 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.37 donde R^2 se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo C_{1-3}.

1.39 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.38, donde R^2 se selecciona de hidrógeno y metilo.

1.40 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.34 donde R^2 se

une con R^1 para formar un anillo aromático fusionado de 6 miembros que puede ser arilo o heteroarilo.

1.41 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades de 1.1 a 1.40 donde la línea punteada representa un segundo enlace carbono-carbono y R^3 no está presente.

1.42 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades de 1.1 a 1.40 donde R^3 se encuentra presente y no se encuentra un segundo enlace carbono-carbono opcional.

1.43 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad de 1.42, donde R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este.

1.44 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad de 1.43, donde R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde

uno, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este.

1.45 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.44 donde R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}, donde el alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} son cada uno opcionalmente sustituidos con uno a seis átomos de flúor.

1.46 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.45, donde R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; hidroxi y metoxi.

1.47 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.46 donde R^3 es hidrógeno.

1.48 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.47 donde R^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-6} acílico.

1.49 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad de 1.48 donde R^4 es hidrógeno o un grupo hidrocarburo C_{1-3} acílico.

1.50 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.49 donde R^4 es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-3} o un grupo alquenilo C_{2-3}.

1.51 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.50 donde R^4 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, etinilo y 1-propinilo.

1.52 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.51, donde R^4 se selecciona de hidrógeno y metilo.

1.53 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.52 donde R^4 es metilo.

1.54 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades anteriores donde R^5, cuando se encuentre presente, es un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o un grupo de fórmula $CH_2N(R^a)COOR^b$.

1.55 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.54 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático es un grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado.

1.56 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.53 donde R^5, cuando se encuentra presente, es hidrógeno.

1.57 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades

1.1 a 1.53 donde R^5, cuando se encuentre presente, se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado.

1.58 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.55 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático es un grupo alquilo C_{1-4}.

1.59 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.58 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado es un grupo alquilo C_{1-3}.

1.60 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.59 donde el grupo alquilo C_{1-3} se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

1.61 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.60 donde el grupo alquilo C_{1-3} es etilo.

1.62 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades anteriores donde R^6, cuando se encuentre presente, es un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático.

1.63 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.62 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático es un grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado.

1.64 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades

1.1 a 1.61 donde R^6, cuando se encuentra presente, es hidrógeno.

1.65 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.63 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado es un grupo alquilo C_{1-3}.

1.66 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.65 donde el grupo alquilo C_{1-3} se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

1.67 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades anteriores donde R^7, cuando se encuentra presente, es un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático.

1.68 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.67 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático es un grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado.

1.69 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.66 donde R^7, cuando se encuentra presente, es hidrógeno.

1.70 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.66 donde R^7, cuando se encuentra presente, se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado.

1.71 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.68 o la Modalidad 1.70 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado es un grupo alquilo C_{1-4}.

1.72 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.71 donde el grupo hidrocarburo C_{1-4} saturado es un grupo alquilo C_{1-3}.

1.73 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.72 donde el grupo alquilo C_{1-3} se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

1.74 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades anteriores donde, cuando R^1 es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, se selecciona de anillo aromáticos que contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y formas oxidadas de estas.

1.75 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74 donde el anillo aromático es carbocílico.

1.76 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.74 donde el anillo aromático es heterocílico.

1.77 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades

1.1 a 1.73 donde, cuando R^1 es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, se selecciona de anillo no aromáticos que contienen 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y formas oxidadas de estas.

1.78 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.77 donde el anillo no aromático es carbocílico.

1.79 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.77 donde el anillo no aromático es heterocíclico.

1.80 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.74 a 1.79 donde el anillo es un anillo de 5 miembros.

1.81 El compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.74 a 1.79, donde el anillo es un anillo de 6 miembros.

1.82 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades anteriores donde, cuando R^1 es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, se sustituye con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes R^8.

1.83 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.82 donde se encuentran 0, 1 o 2 sustituyentes R^8.

1.84 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.83 donde se encuentran 0 sustituyentes R^8.

1.85 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.82 donde se encuentra 1 sustituyente R^8.

1.86 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.82 donde se encuentran 2 sustituyentes R^8.

1.87 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.81, 1.82, 1.83, 1.85 y donde R^8, cuando se encuentra presente, se selecciona de flúor; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos;

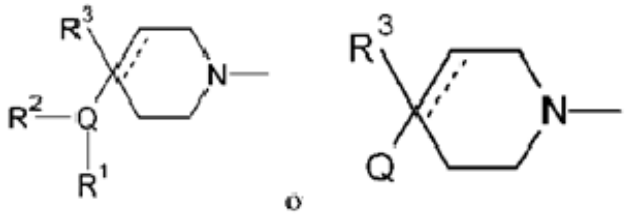
1.88 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.87 donde R^8 se selecciona de flúor; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$ and SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4}

que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos;

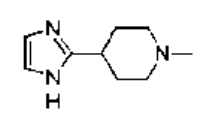
1.89 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.88 donde R^8 se selecciona de flúor; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que es opcionalmente sustituido con un o seis átomos de flúor.

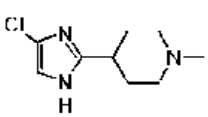
1.90 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.89 donde R^8 se selecciona de ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; y alquilo C_{1-4}.

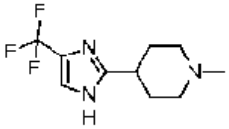
1.91 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.40 y 1.42 a 1.53 donde el resto:

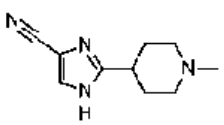


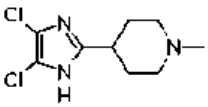
se selecciona de los grupos AAA a ACB a continuación:

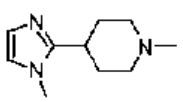

AAA

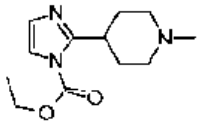

AAB

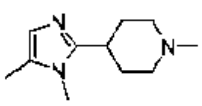

AAC

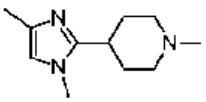

AAD

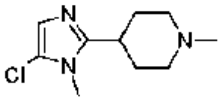

AAE

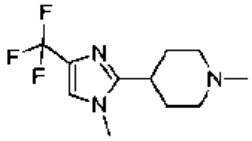

AAF

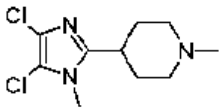

AAG

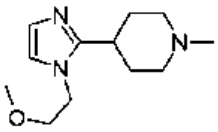

AAH

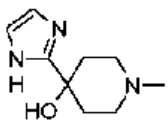

AAI

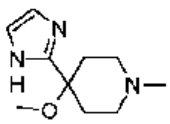

AAJ

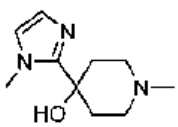

AAK

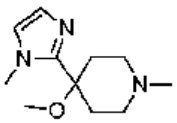

AAL

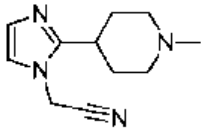

AAM

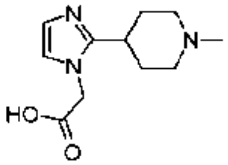

AAN

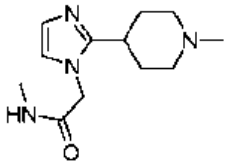

AAO

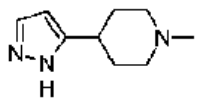

AAP

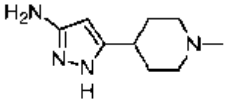

AAQ

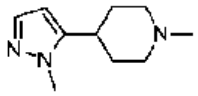

AAR

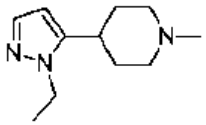

AAS

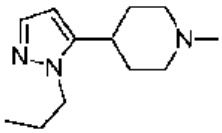

AAT

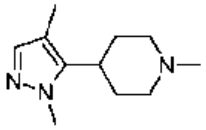

AAU

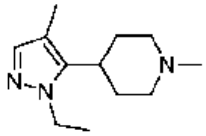

AAV

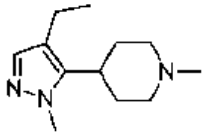

AAW

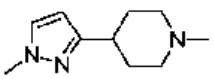

AAX

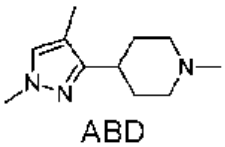

AAY

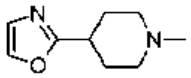

AAZ

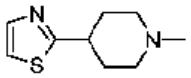

ABA

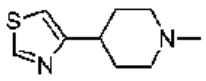

ABB

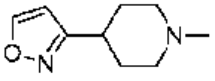

ABC

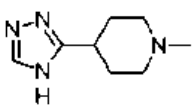

ABD

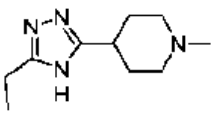

ABE

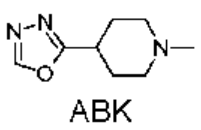

ABF

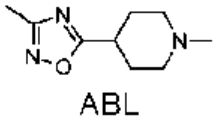

ABG

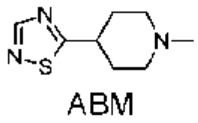

ABH

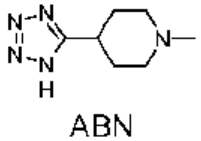

ABI

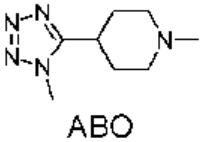

ABJ

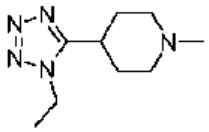

ABK

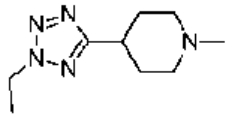

ABL

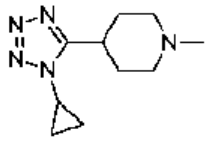

ABM

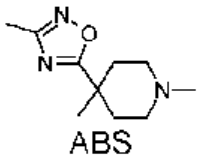

ABN

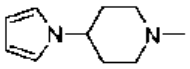

ABO

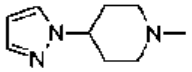

ABP

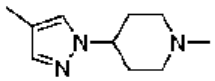

ABQ

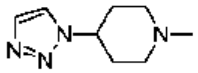

ABR

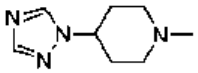

ABS

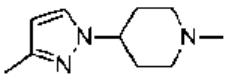

ABT

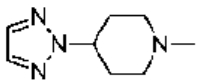

ABU

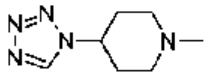

ABV

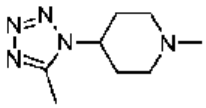

ABW


ABX

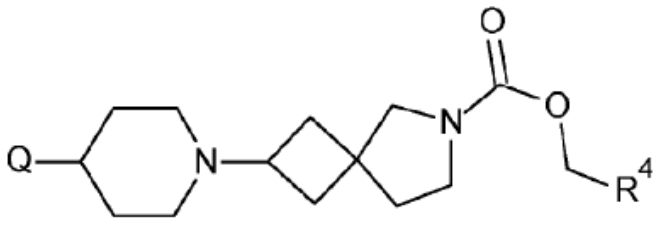

ABY


ABZ


ACA

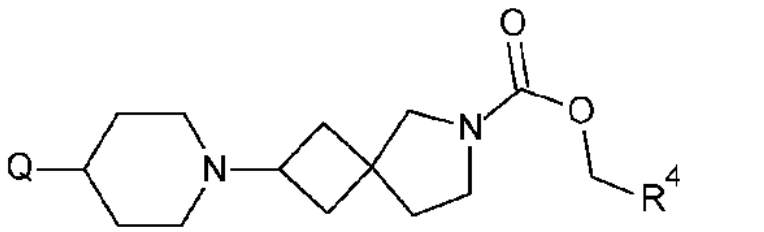

ACB

1.92 Un compuesto que tiene una fórmula de acuerdo con la fórmula (2) o la fórmula (2a):


(2)

donde Q es un anillo heterocíclico o heteroarilo 5 o 6 miembros sustituido opcionalmente tiene uno o más átomos de nitrógneo y R^4 es como se definió en cualquiera de las Modalidades 1.48 a

1.53; o



(2a)

donde Q es un anillo heterocíclico o heteroarilo 5, 6 o 7 miembros sustituido opcionalmente tiene uno o más átomos de nitrógneo y R^4 es como se definió en cualquiera de las Modalidades 1.48 a 1.53

1.93. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (2) o fórmula (2a) donde Q tiene uno o dos sustituyentes, por ejemplo, uno, dos o tres sustituyentes que se seleccionan de (L)-R^{10}, (L)-R^{11} y (L)-R^{12}, donde L es un enlace o un grupo CH_2; R^{10}, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^{15}; $NR^{15}R^{16}$; COR^{15}; CSR^{15}; $COOR^{15}$; $COSR^{15}$; $OCOR^{15}$; $NR^{17}COR^{15}$; $CONR^{15}R^{16}$; $CSNR^{15}R^{16}$; $NR^{17}CONR^{15}R^{16}$; $R^{17}COOR^{15}$; $OCONR^{15}R^{16}$; SR^{15}; SOR^{15} y SO_2R^{15}; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros

opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

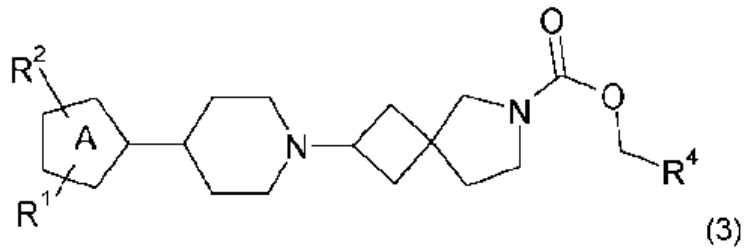
donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R^8 que consiste en hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos;

donde R^{15}, R^{16} y R^{17} son iguales o diferentes, o pueden estar unidos para formar un anillo, y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de estas; o un grupo de fórmula $CH_2N(R^a)COOR^b$; o un grupo de fórmula (L)-R^{18} donde L es un enlace o un grupo CH_2 y R^{18} es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene

0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos se seleccionan de un grupo R^8.

1.94 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.1 a 1.93 que tiene la fórmula (3):



(3)

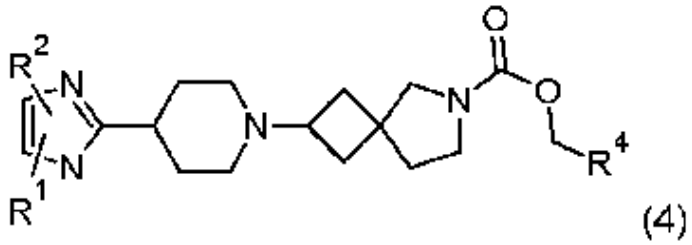
donde R^1, R^2 y R^4 son como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.40 y 1.42 a 1.90 y el anillo A es un anillo heterocíclico o heteroarilo de cinco miembros que contiene uno o dos miembros del anillo de nitrógeno.

1.95 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94 donde el anillo A es un anillo heteroarilo de cinco miembros que contiene dos miembros del anillo de nitrógeno.

1.96 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.95 donde el

anillo A es un anillo imidazol.

1.97 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.96 que tiene la fórmula (4):

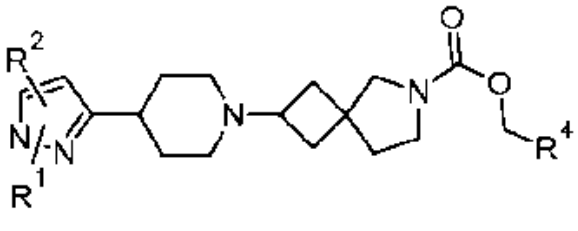


(4)

donde R^1, R^2 y R^4 son como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.40 y 1.42 a 1.90.

1.98 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.95 donde el anillo A es un anillo pirazol.

1.99 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.98 que tiene la fórmula (5):

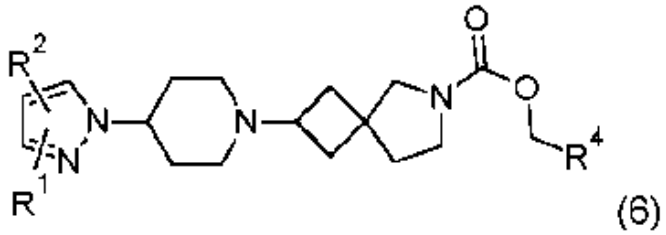


(5)

donde R^1, R^2 y R^4 son como se definen en cualquiera de las

Modalidades 1.1 a 1.40 y 1.42 a 1.90.

1.100 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.98 que tiene la fórmula (6):

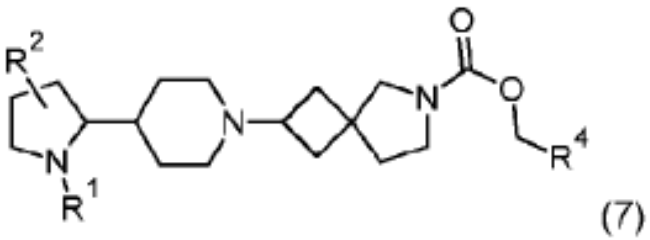


(6)

donde R^1, R^2 y R^4 son como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.40 y 1.42 a 1.90.

1.101 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.94 donde el anillo A es un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno.

1.102 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.101 que tiene la fórmula (7):

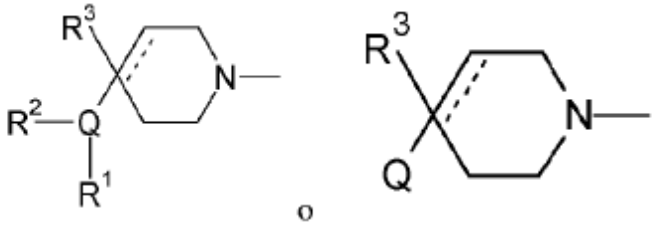


(7)

donde R^1, R^2 y R^4 son como se definen en cualquiera de las

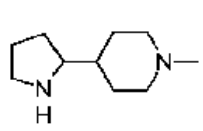
Modalidades 1.1 a 1.40 y 1.42 a 1.90.

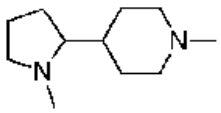
1.103 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.101 donde el resto:

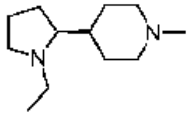


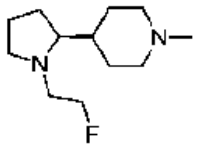
o

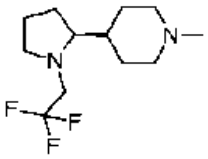
se selecciona de los grupos BAA a BCZ a continuación:

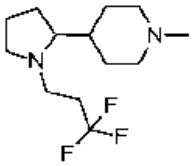

BAA

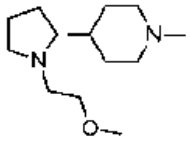

BAB

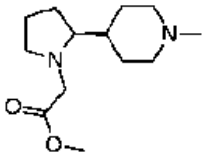

BAC

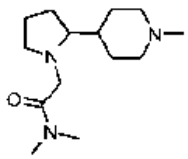

BAD

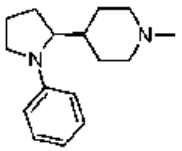

BAE

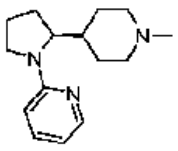

BAF

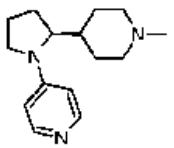

BAG

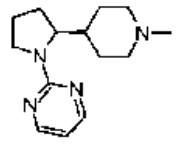

BAH

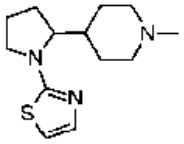

BAI

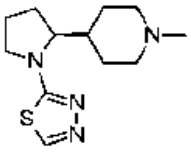

BAJ

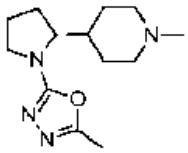

BAK

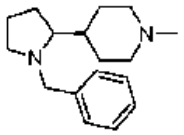

BAL

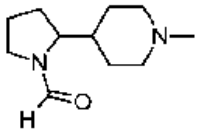

BAM

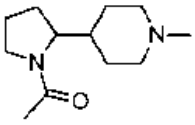

BAN

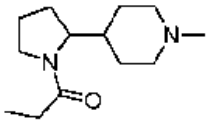

BAO

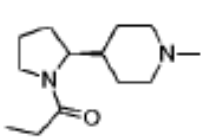

BAP

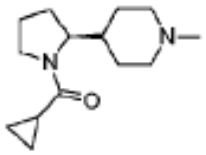

BAQ

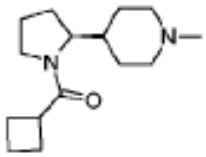

BAR

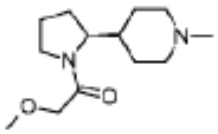

BAS

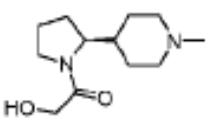

BAT

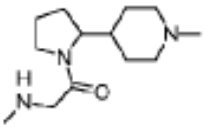

BAU

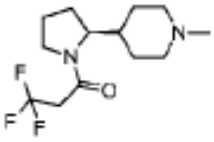

BAV

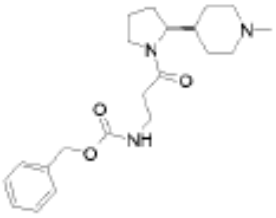

BAW

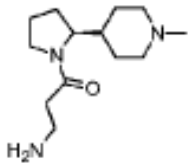

BAX

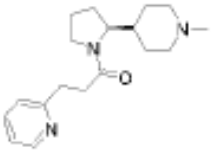

BAY

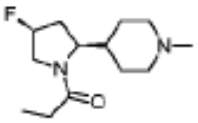

BAZ

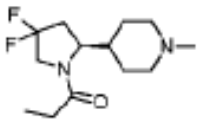

BBA

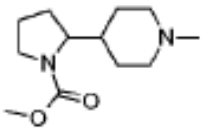

BBB

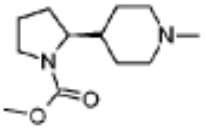

BBC

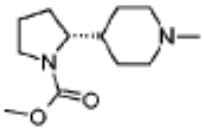

BBD

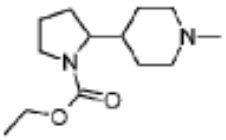

BBE

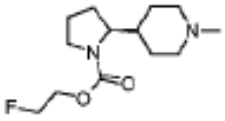

BBF

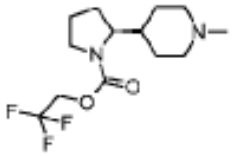

BBG

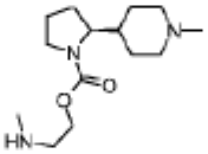

BBH

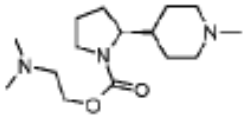

BBI

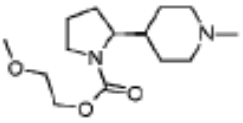

BBJ

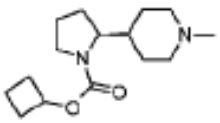

BBK

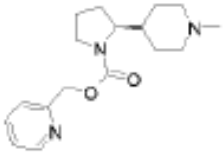

BBL

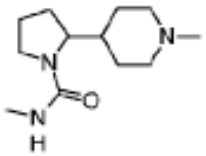

BBM

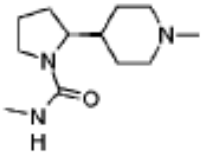

BBN

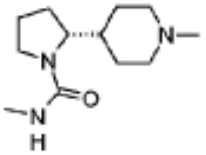

BBO

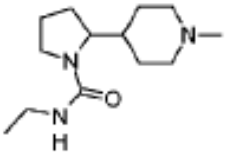

BBP

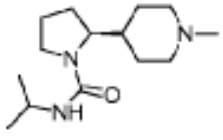

BBQ

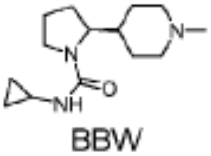

BBR

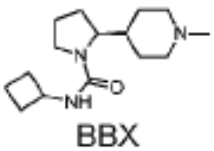

BBS

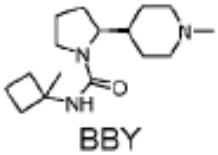

BBT

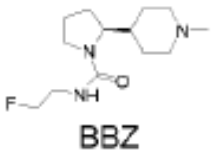

BBU

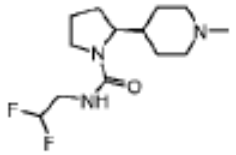

BBV

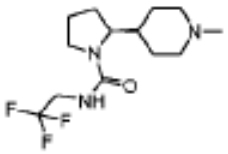

BBW

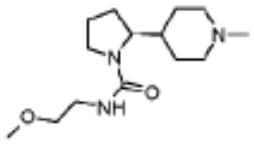

BBX

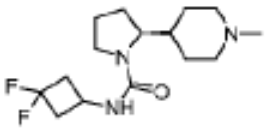

BBY

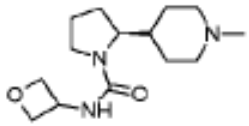

BBZ

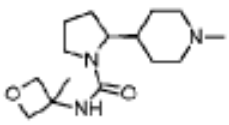

BCA

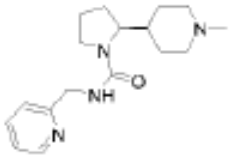

BCB

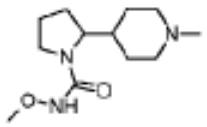

BCD

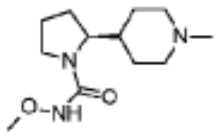

BCE

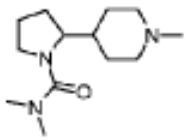

BCF

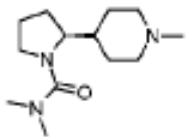

BCG

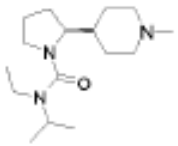

BCH

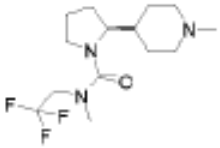

BCI

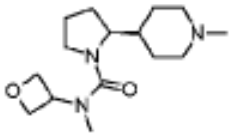

BCJ

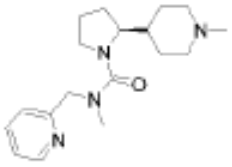

BCK

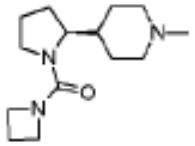

BCL

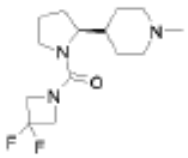

BCM

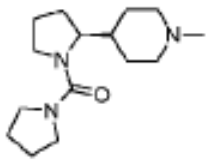

BCN

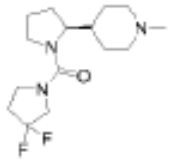

BCO

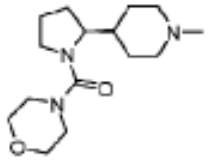

BCP

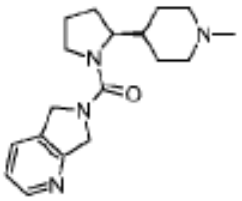

BCQ

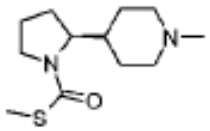

BCR

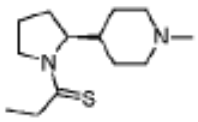

BCS

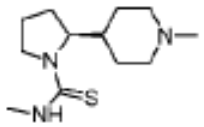

BCT

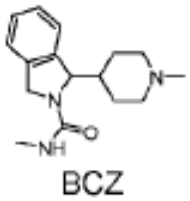

BCU


BCV


BCW

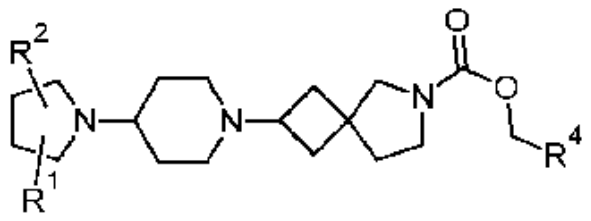

BCX


BCY


BCZ

1.104 Un compuesto de acuerdo con las Modalidades 1.101 que

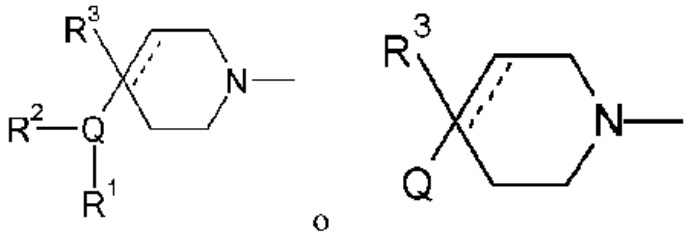
tiene la fórmula (8):



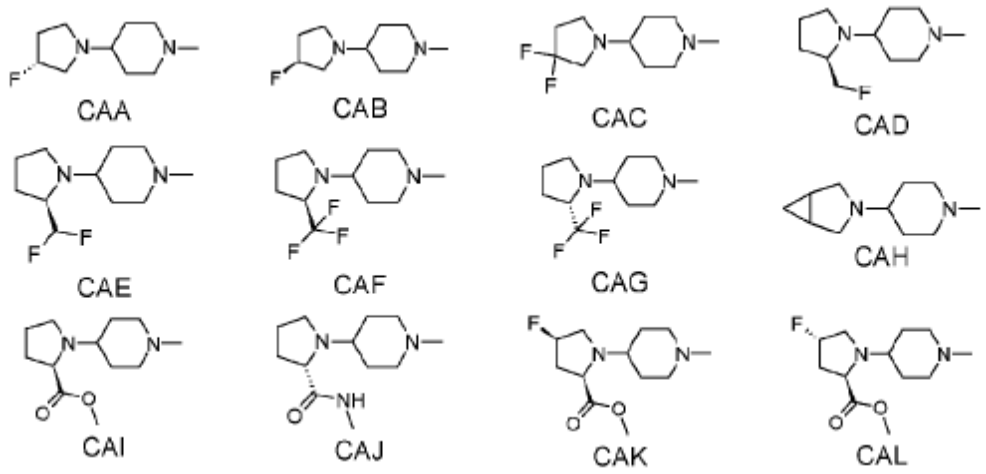
(8)

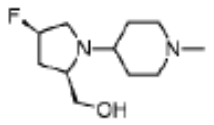
donde R^1, R^2 y R^4 son como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.40 y 1.42 a 1.90.

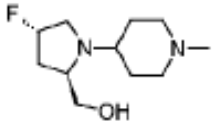
1.105 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.101 donde el resto:

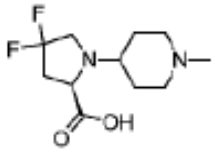


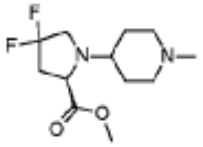
se selecciona de los grupos CAA a CBX a continuación:

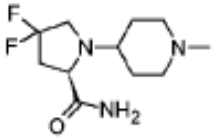


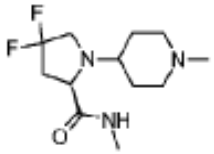

CAM

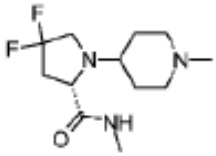

CAN

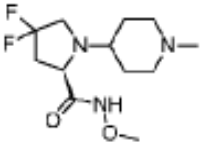

CAO

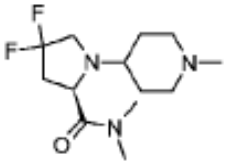

CAP

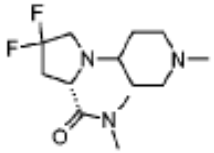

CAQ

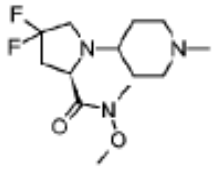

CAR

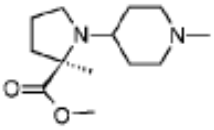

CAS

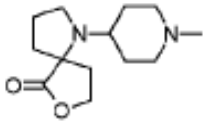

CAT

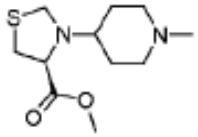

CAU

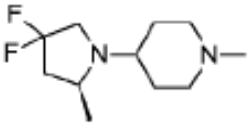

CAV

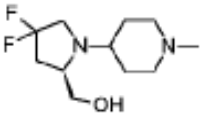

CAW

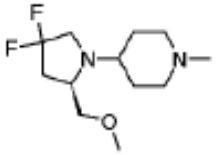

CAX

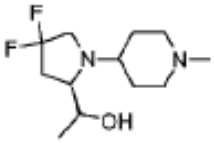

CAY

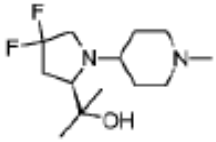

CAZ

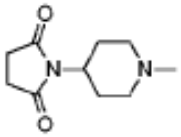

CBA

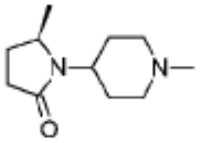

CBB

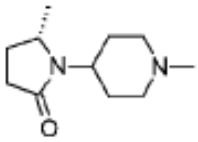

CBC

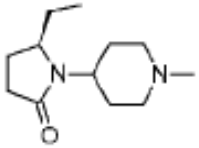

CBD

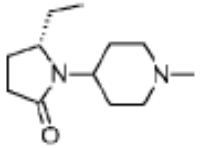

CBE

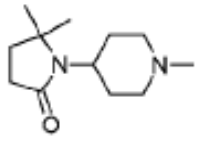

CBF

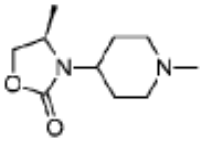

CBG

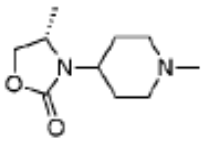

CBH

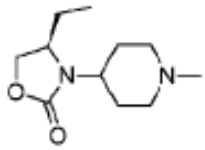

CBI

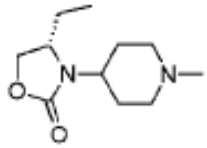

CBJ

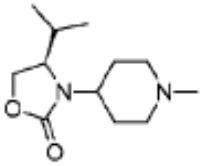

CBK

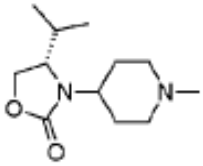

CBL

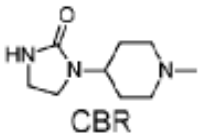

CBM

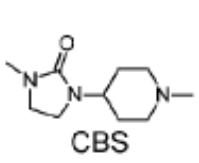

CBN

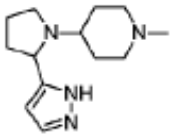

CBO

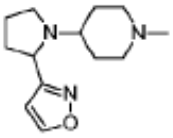

CBP

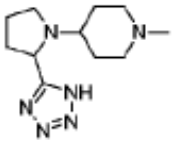

CBQ

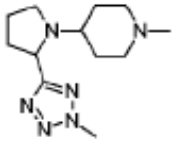

CBR

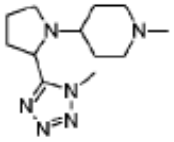

CBS

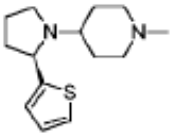

CBT

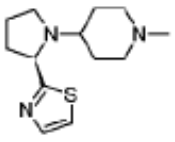

CBU


CBV


CBW

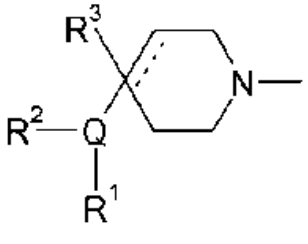

CBX

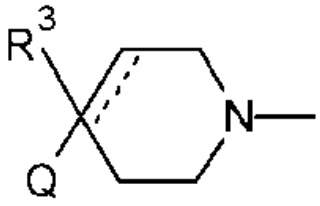

CBY


CBX

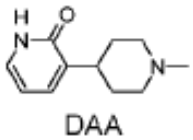
1.106 Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1.1 donde Q es un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S.

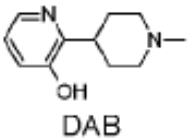
1.107 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.106 donde el resto:

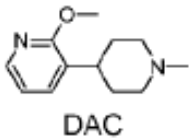

o

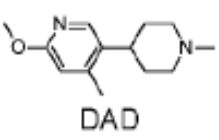


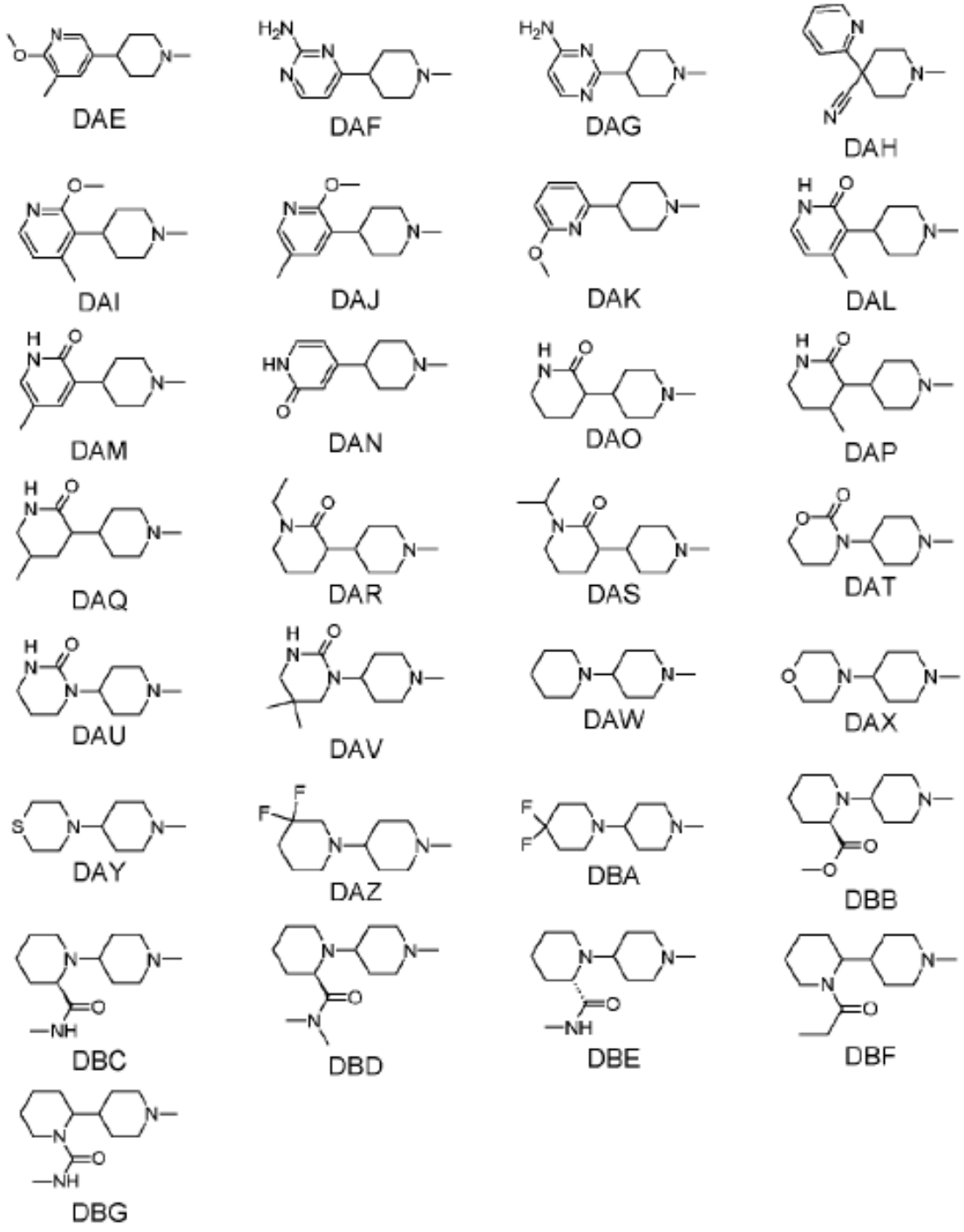
se selecciona de los grupos DAA a DBG a continuación:


DAA


DAB


DAC

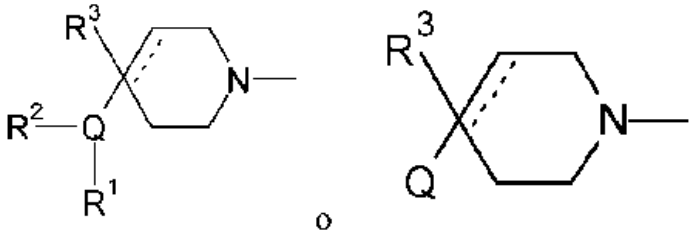

DAD



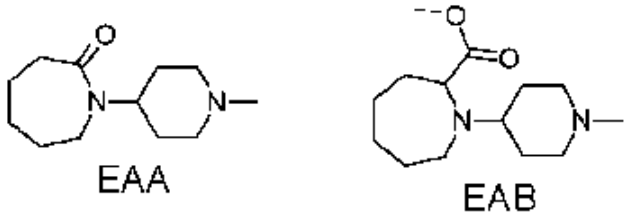
1.108 Un compuesto de acuerdo con la modalidad 1.1 donde Q es un anillo heterocíclico monocíclico de siete miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo

seleccionados de N, O y S.

1.109 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.108 donde el resto:



se selecciona de los grupos EAA a EAB a continuación:



1.110 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.1 que es como se define en cualquiera de los Ejemplos 1-1 a 1-73, 2-1 a 2-138, 3-1 a 3-16, 4-1 a 4-20 o 5-1 a 5-2.

1.111 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.110 que tiene un peso molecular de menos 550.

1.112 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.111 que tiene un peso molecular de menos 500.

1.113 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.112 que tiene un peso molecular de o menos de 450.

1.114 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.113 que se encuentra en forma de una sal.

1.115 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.114 donde la sal es una sal de adición ácida.

1.116 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.115 o la Modalidad 1.115 donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

Definiciones

En la presente solicitud, se utilizan las siguientes definiciones, a menos que se indique lo contrario.

El término "tratamiento", en relación con los usos de los compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b), se utiliza para describir cualquier forma de intervención donde un compuesto

se administra a un sujeto que sufre de, o que se encuentra en riesgo de sufrir de, o que se encuentra potencialmente en riesgo de sufrir de la enfermedad o trastorno en cuestión. Por lo tanto, el término "tratamiento" cubre tanto el tratamiento preventivo (profiláctico) como el tratamiento donde se muestran los síntomas medibles o detectables de la enfermedad o trastorno.

El término "cantidad terapéutica eficaz" como se utiliza en la presente (por ejemplo, con respecto a los métodos del tratamiento de una enfermedad o condición) hace referencia a una cantidad del compuesto que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, si la afección es el dolor, entonces la cantidad terapéutica eficaz es una cantidad suficiente para proporcionar un nivel deseado de alivio del dolor. El nivel deseado de alivio del dolor puede ser, por ejemplo, la eliminación total del dolor o una reducción de la gravedad del dolor.

El término "grupo hidrocarburo no aromático" como en "grupo hidrocarburo no aromático C_{1-10}" o "grupo hidrocarburo no aromático C_{1-5} acílico" hace referencia a un grupo que consiste en átomos de carbono e hidrógeno que no contiene anillos aromáticos. El grupo hidrocarburo puede ser

completamente saturado o puede contener uno o más enlaces dobles carbono-carbono o enlaces triples carbono-carbono, o mezclas de enlaces dobles y triples. El grupo hidrocarburo puede ser un grupo de cadena lineal o de cadena ramificada o puede consistir en o contener un grupo cíclico. Por lo tanto, el término hidrocarburo no aromático incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo y así sucesivamente.

Los términos "aquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilarilo", "heteroarilo" y "cicloalquenilo" se utilizan en su sentido convencional (por ejemplo, como se definen en el Libro de Oro IUPAC) a menos que se indique lo contrario.

El término "grupo hidrocarburo saturado" como en "grupo hidrocarburo saturado C_{1-4}" hace referencia a un grupo hidrocarburo que no contiene enlaces dobles o enlaces triples carbono-carbono. El grupo hidrocarburo saturado puede, por lo tanto, ser un grupo alquilo, un grupo cicloalquilo, un grupo cicloalquilalquilo, un grupo alquilcicloalquilo o un grupo alquilcicloalquilalquilo. Los Ejemplos de grupos hidrocarburo saturados C_{1-4} incluyen grupos alquilo C_{1-4}, ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopropilmetilo.

El término "cicloalquilo" como se utiliza en la presente, donde la cantidad especificada de átomos de carbono permite, incluye grupos cicloalquilo monocíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y grupos bicíclicos y tricíclicos. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen sistemas de anillo puenteados tales como biciclohéptano, biciclooctano y adamantano.

En las definiciones de R^1, R^2, R^3 y R^4 anteriores, donde se establezcan, uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo no aromático pueden sustituirse opcionalmente por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y (en el caso de R^1 y R^4) formas oxidadas de estos. Se apreciará que cuando un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo, las valencias inferiores de los heteroátomos en comparación con el carbono, significa que se enlazarán menos átomos a los heteroátomos de los que se hubieran enlazado al átomo de carbono que fue sustituido. Por lo tanto, por ejemplo, la sustitución de un átomo de carbono (valencia de cuatro) en un grupo CH_2 por oxígeno (valencia de dos) significará que la molécula resultante contendrá dos átomos de hidrógeno menos y la sustitución de un átomo de carbono

(valencia de cuatro) en un grupo CH_2 por nitrógeno (valencia de tres) significará que la molécula resultante contendrá un átomo hidrógeno menos.

Los ejemplos de sustituciones de heteroátomos por átomos de carbono incluyen la sustitución de un átomo de carbono en una cadena $-CH_2-CH_2-CH_2-$ con oxígeno o azufre para proporcionar un éter $-CH_2-O-CH_2-$ o tioéter $-CH_2-S-CH_2-$, las sustituciones de un átomo de carbno en un grupo $CH_2-C\equiv C-H$ con nitrógeno para proporcionar un grupo nitrilo (ciano) $CH_2-C\equiv N$, la sustitución de un átomo de carbono en un grupo $-CH_2-CH_2-CH_2-$ con C=O para proporcionar una cetona $-CH_2-C(O)-CH_2-$, la sustitución de un átomo de carbono en un grupo $-CH_2-CH_2-CH_2-$ con S=O o SO_2 para proporcionar un sulfóxido $-CH_2-S(O)-CH_2-$ o sulfona $-CH_2-S(O)_2-CH_2-$, la sustitución de un átomo de carbono en una cadena $-CH_2-CH_2-CH_2-$ con C(O)NH para proporcionar una amida $-CH_2-CH_2-C(O)-NH-$, la sustitución de un átomo de carbono en una cadena $-CH_2-CH_2-CH_2-$ con nitrógeno para proporcionar una amina $–CH_2-NH-CH_2-$ y la sustitución de un átomo de carbono en una cadena $-CH_2-CH_2-CH_2-$ con C(O)O para proporcionar un éster (o ácido carboxílico) $-CH_2-CH_2-C(O)-O-$. En cada una de dichas sustituciones, debe permanecer al menos un átomo del grupo hidrocarburo.

Sales

Pueden existir varios compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) en la forma de sales, por ejemplo, las sales de adición ácidas o, en determinados casos, sales de bases orgánicas e inorgánicas tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato. La totalidad de dichas sales se encuentran dentro del alcance de la presente invención y las referencias a los compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) incluyen las formas de sales de los compuestos como se define en las Modalidades 1.114 a 1.116.

Las sales son típicamente sales de adición ácidas.

Las sales de la presente invención puede sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales tales como los métodos descritos en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, tapa dura, 388 páginas, agosto 2002. En general, pueden prepararse dichas sales mediante la reacción de las formas de ácido o base libres de estos compuestos en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se usa un medio no

acuoso como el dietil éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Las sales de adición ácidas (como se definen en la Modalidad 1.120) pueden formarse con una variedad amplia de ácidos, tanto inorgánicos como orgánicos. Los ejemplos de sales de adición ácidas que se encuentran dentro de la Modalidad 1.120 incluye mono o disales formadas con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácidos acético, 2,2-dicloroacético, adípico, algínico, ascórbico (por ejemplo, L-ascórbico), L-aspártico, bencenosulfónico, benzoico, 4-acetamidobenzoico, butanoico, (+) canfórico, canfor-sulfónico, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, cáprico, caproico, caprílico, cinámico, cítrico, ciclámico, dodecilsulfúrico, etano-1,2-disulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, fórmico, fumárico, galactárico, gentísico, glucoheptónico, D-gluocónico, glucurónico (por ejemplo, D-glucurónico), glutámico (por ejemplo, L-glutámico), α-oxoglutárico, glicólico, hipúrico, ácidos hidrohálicos (por ejemplo, bromhídrico, clorhídrico, hiadryódico), isetiónico, láctico (por ejemplo, (+)-L-láctico, (±)-DL-láctico), lactobiónico, maleico, málico, (-)-L-málico, malónico, (±)-DL-mandélico, metanosulfónico, naftaleno-2-sulfónico, naftaleno-1,5-disulfónico, 1-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, nítrico, oleico, orótico, oxálico,

palmítico, pamoico, fosfórico, propiónico, pirúvico, L-piroglutámico, salicílico, 4-amino-salicílico, sebácico, esteárico, succínico, sulfúrico, tánico, (+)-L-tartárico, tiociánico, p-toluenosulfónico, undecilénico y valérico, así como también aminoácidos acilados y resinas de intercambio catiónico.

Cuando los compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) contienen una función amina, estos pueden formar sales de amonio cuaternario, por ejemplo, mediante la reacción con un agente alquilante de acuerdo con métodos conocidos ampliamente por el experto en la técnica. Dichos compuestos de amonio cuaternario se encuentran dentro del alcance de la fórmula (1), (1a) o (1b).

Los compuestos de la invención pueden existir como mono o disales dependiendo del pKa del ácido a partir del cual se forma la sal.

Las formas de sales de los compuestos de la invención son típicamente sales farmacéuticamente aceptables y los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se tratan en Berge et ál., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1- 19. Sin embargo, las sales que no son

farmacéuticamente aceptables también pueden prepararse mediante formas intermedias que pueden luego convertirse en sales farmacéuticamente aceptables. Dichas formas de sales que no son farmacéuticamente aceptables, que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación o separación de los compuestos de la invención, también forman parte de la invención.

Estereoisómeros

Los estereoisómeros son moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula molecular y secuencia de átomos enlazados que difieren solamente en las orientaciones tridimensionales de sus átomos en el espacio. Los esteroisómeros pueden ser, por ejemplo, isómeros geométricos o isómeros ópticos.

Isómeros geométricos

Con los isómeros geométricos, el isomerismo se debe a las diferentes orientaciones de un átomo o grupo alrededor de un enlace doble, como en el isomerismo *cis* y *trans* (Z y E) alrededor de un enlace doble carbono-carbono, o isómeros *cis* y trans alrededor de un enlace amida, o isomerismo *syn* y *anti* alrededor de un enlace doble de carbono nitrógeno (por

ejemplo, en una oxima) o el isomerismo rotacional alrededor de un enlace donde existe una rotación restringida, o isomerismo *cis* y *trans* alrededor de un anillo tal como un anillo cicloalcano.

Por consiguiente, en otra modalidad (Modalidad 1.121), la invención proporciona un isómero geométrico de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.116.

Isómeros ópticos

Cuando los compuestos de la fórmula contengan uno o más centros quirales y puedan existir en la forma de dos o más isómeros ópticos, las referencias a los compuestos incluyen formas isoméricas ópticas de estos (por ejemplo, enantiómeros, epímeros y diastereoisómeros), ya sea como isómeros ópticos individuales o mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas) o dos o más isómeros ópticos, a menos que el contexto indique lo contrario.

Por consiguiente, en otra modalidad (Modalidad 1.132) la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.121 que contiene un centro quiral.

Los isómeros ópticos pueden caracterizarse e identificarse por su actividad óptica (es decir, como isómeros + o -, o isómeros d y l) o pueden caracterizarse en término de su estereoquímica absoluta mediante el uso de la nomenclatura "R y S" desarrollada por Cahn, Ingold y Prelog, ver Advanced Organic Chemistry by Jerry March, 4.ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, 1992, páginas 109-114, y ver también Cahn, Ingold & Prelog, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385-415. Los isómeros ópticos pueden separarse mediante una cantidad de técnicas que incluyen cromatografía quiral (cromatografía en un soporte quiral) y tales técnicas son conocidas ampliamente por el experto en la técnica. Como una alternativa a la cromatografía quiral, los isómeros ópticos pueden separarse mediante la formación de sales diastereoisoméricas con ácidos quirales tales como ácido (+)-tartárico, ácido (-)piroglutámico, ácido (-)-di-toluoil-L-tartárico, ácido (+)-mandélico, ácido (-)-málico y (-)-canforsulfónico, separando los diastereoisómeros mediante cristalización preferencial y luego desasociando las sales para proporcionar el enantiómero individual de la base libre.

Cuando los compuestos de la invención existen como dos o más formas isoméricas ópticas, un enantiómero en un par de enantiómeros puede exhibir ventajas sobre el otro

enantiómero, por ejemplo, en términos de actividad biológica. Por lo tanto, en determinadas circunstancias, puede ser deseable utilizar como agente terapéutico solamente uno de un par de enantiómeros o solamente uno de una pluralidad de diastereoisómeros.

Por consiguiente, en otra modalidad (Modalidad 1.133), la invención proporciona composiciones que contienen un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.132 que tiene uno o más centros quirales, donde al menos 55 % (por ejemplo, al menos 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 %) del compuesto de la Modalidad 1.108 se encuentra como un isómero óptico simple (por ejemplo, enantiómero o diastereoisómero).

En una modalidad general (Modalidad 1.134), 99 % o más (por ejemplo, sustancialmente todos) de la cantidad total del compuesto (o compuesto para el uso) de la Modalidad 1.132 se encuentra como un isómero óptico simple.

Por ejemplo, en una modalidad (Modalidad 1.135) el compuesto se presenta como un enantiómero simple.

En otra modalidad (Modalidad 1.136), el compuesto se presenta como un diaestereoisómero simple.

La invención también proporciona mezcla de isómeros ópticos, que pueden ser racémicos o no racémicos. Por lo tanto, la invención proporciona:

1.137 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.132 que se encuentra en la forma de una mezcla racémica de isómeros ópticos.

1.138 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.132 que se encuentra en la forma de una mezcla no racémica de isómeros ópticos.

Isótopos

Los compuestos de la invención como se definieron en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.138 pueden contener una o más sustituciones isotópicas y una referencia a un elemento particular incluye en su alcance todos los isótopos del elemento. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance ^{1}H, $^{2}H(D)$ y $^{3}H(T)$. De forma similar, las referencias al carbono y al oxígeno incluyen dentro de sus alcances, respectivamente, ^{12}C, ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O.

En una forma análoga, una referencia a un grupo funcional particular también incluye en su alcance variaciones isotópicas, a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, una referencia a un grupo alquilo tal como un grupo etilo también cubre variaciones en las que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo se encuentran en la forma de un isótopo de deuterio o tritio, por ejemplo, como en un grupo etilo en el que la totalidad de los cinco átomos de hidrógeno se encuentran en la forma isotópica de deuterio (un grupo perdeuteroetilo).

Los isótopos pueden ser radioactivos o no radioactivos. En una modalidad de la invención (Modalidad 1.140), el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.138 contiene isótopos no radioactivos. Dichos compuestos se prefieren para el uso terapéutico. En otra modalidad (Modalidad 1.141), sin embargo, el compuesto de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.138 puede contener uno o más radioisótopos. Los compuestos que contienen dichos radioisótopos pueden ser útiles en un contexto de diagnóstico.

Solvatos

Los compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) como se define

en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.141 pueden formar solvatos. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura en estado sólido (por ejemplo, estructura de cristal) de los compuestos de la invención de moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable no tóxico (al que se hace referencia más adelante como el solvente de disolución). Los ejemplos de dichos solventes incluye agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse mediante la recristalización de los compuestos de la invención con un solvente o mezclas de solventes que contienen el solvente de disolución. Sin importar si el solvente fue formado en cualquier instancia dada puede determinarse al someter a los cristales del compuesto a un análisis mediante el uso de técnicas ampliamente conocidas y estándares, tales como el análisis termogravimétricas (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y cristalografía de rayos X. Los solventes pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos particularmente preferidos son hidratos y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

Por consiguiente, en las modalidades adicionales 1.150 a

1.151, la invención proporciona:

1.151 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.141 en la forma de un solvato.

1.152 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 1.151 donde el solvato es un hidrato.

Para una descripción más detallada de los solvatos y métodos utilizados para fabricarlos y caracterizarlos, ver Bryn et ál., Solid-State Chemistry of Drugs, segunda edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EEUU, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

De manera alternativa, en lugar de existir como un hidrato, el compuesto de la invención puede ser anhídrido. Por lo tanto, en otra modalidad (Modalidad 1.153) la invención proporciona un compuesto como se define en las Modalidades 1.1 a 1.141 en una forma anhídrida (por ejemplo, forma cristalina anhídrida).

Formas cristalinas y amorfas

Los compuestos de cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.153

pueden existir en un estado cristalino o no cristalino (por ejemplo, amorfo). Puede determinarse fácilmente si el compuesto existe en un estado cristalino o no mediante técnicas estándar tales como una difracción de rayos X en polvo (XRPD, por sus siglas en inglés). Los cristales y sus estructuras de cristal pueden caracterizarse mediante el uso de una cantidad de técnicas que incluyen cristalografía de rayos X de cristal único, difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y espectroscopía infrarroja por ejemplo, espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR, por sus siglas en inglés). El comportamiento de los cristales en condiciones de humedad variable puede analizarse mediante estudios de absorción de vapor gravimétricos y también por XRPD. La determinación de la estructura de cristal de un compuesto puede llevarse a cabo mediante cristalografía de rayos X que puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos convencionales tales como los que se describen en la presente y como se describen en Fundamentals of Crystallography, C. Giacovazzo, H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti y M. Catti, (International Union of Crystallography/ Oxford University Press, 1992 ISBN 0-19-855578-4 (p/b), 0-19-85579-2 (h/b)). Esta técnica implica el análisis y la interpretación de la difracción de rayos X de un cristal único. En un sólido

amorfo, la estructura tridimensional que existe normalmente en una forma cristalina no existe y las posiciones de las moléculas con respecto una de la otra en la forma amorfa son esencialmente aleatorias, ver por ejemplo Flancock et ál. J. Pharm. Sci. (1997), 86, 1).

Por consiguiente, en modalidades adicionales, la invención proporciona:

1.160 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.153 en una forma cristalina.

1.161 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.153 que es:

(a) de 50 % a 100 % cristalino, y más particularmente es al menos 50 % cristalino, o al menos 60 % cristalino, o al menos 70 % cristalino, o al menos 80 % cristalino, o al menos 90 % cristalino, o al menos 95 % cristalino, o al menos 98 % cristalino, o al menos 99 % cristalino, o al menos 99,5 %, o al menos 99,9 % cristalino, por ejemplo, 100 % cristalino.

1.162 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.153 que se encuentra en una forma amorfa.

Profármacos

Los compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.162 puede encontrarse en forma de un profármaco. Por "profármaco" se entiende por ejemplo cualquier compuesto que se convierte in vivo en un compuesto biológicamente activo de la fórmula (1), (1a) o (1b), como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.162.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se escinde para proporcionar el fármaco activo. Dichos ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquier grupo hidroxilo presente en el compuesto original con, donde sea adecuado, protección previa de cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto original, seguido por la desprotección de ser necesario.

Asimismo, algunos profármacos son activados de forma enzimática para proporcionar el compuesto activo o un

compuesto que, luego de reacción química adicional, proporciona el compuesto activo (por ejemplo, como un ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etc.). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado de azúcar u otro conjugado de glicósido, o puede ser un derivado de éster de aminoácido.

Por consiguiente, en otra modalidad (Modalidad 1.170), la invención proporciona un profármaco de un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.170, donde el compuesto contiene un grupo funcional que puede convertirse en condiciones fisiológicas para formar un grupo hidroxilo o un grupo amino.

Complejos y clatratos

También se encuentran comprendidos por la fórmula (1), (1a) o (1b) en las Modalidades 1.1 a 1.170 complejos (por ejemplo, complejos de inclusión o clatratos con compuestos tales como ciclodextrinas o complejos con metales) de los compuestos de las Modalidades 1.1 a 1.170.

Por consiguiente, en otra modalidad (Modalidad 1.180) la invención proporciona un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.170 en forma de un complejo o

clatrato.

Actividad biológica y usos terapéuticos

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M1. La actividad muscarínica de los compuestos puede determinarse mediante el uso del ensayo Fosfo-ERK1/2 descrito en el Ejemplo A más adelante.

Una ventaja significativa de los compuestos de la invención es que son altamente selectivos para el receptor M1 con respecto a los subtipos de receptores M2 y M3. Los compuestos de la invención no son agonistas de los subtipos de receptores M2 y M3. Por ejemplo, mientras que los compuestos de la invención tienen típicamente valores pEC_{50} de al menos 6 (preferentemente al menos 6.5) y valores $E_{máx}$ de más de 80 (preferentemente de más de 95) con respecto al receptor M1 en el ensayo funcional descrito en el Ejemplo A, pueden tener valores pEC_{50} de menos de 5 y valores $E_{máx}$ de menos del 20 % cuando se evalúan con respecto a los subtipos M2 y M3 en el ensayo funcional del Ejemplo A.

Algunos compuestos de la invención también son selectivos

para el receptor M4 con respecto al receptor M1. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen el compuesto del Ejemplo 1-6, 1-9, 1-21 y 2-17.

Otros compuestos de la invención tienen actividad en tanto los receptores M1 y M4. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 1-4 and 1-8 a 1-10 y 2-116.

Por consiguiente, en las Modalidades 2.1 a 2.9, la invención proporciona:

2.1 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para utilizar en medicina.

2.2 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para el uso como un agonista del receptor muscarínico M1 y/o M4.

2.3 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidad 1.1 a 1.180 que es un agonista del receptor muscarínico M1 que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6.0 a 8.1 y un $E_{máx}$ de al menos 90 con respecto al receptor M1 en el ensayo del Ejemplo A en la presente o un ensayo sustancialmente similar en este.

2.4 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.3 que es un agonista del receptor muscarínico M1 que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6.5 a 7.5.

2.5 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.3 o la Modalidad 2.4 que tiene un $E_{máx}$ de al menos 95 con respecto al receptor M1.

2.6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidad 1.1 a 1.180 que es un agonista del receptor muscarínico M4 que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6,0 a 9,0 y un $E_{máx}$ de al menos 90 con respecto al receptor M4 en el ensayo del Ejemplo A en la presente o un ensayo sustancialmente similar en este.

2.7 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.6 que es un agonista del receptor muscarínico M4 que tiene un pEC_{50} en el intervalo de 6,5 a 9,0.

2.8 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.6 o la Modalidad 2.7 que tiene un $E_{máx}$ de al menos 95 con respecto al receptor M4.

2.9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades

2.3 a 2.8 que es selectivo para el receptor M1 y/o M4 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

2.10 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.9 que es selectivo para el receptor M1 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

2.11 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.9 que es selectivo para el receptor M4 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

2.12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 2.3 a 2.5 que es selectivo para el receptor M1 en comparación con los receptores muscarínicos M2, M3 y M4.

2.13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 2.6 a 2.8 que es selectivo para el receptor M4 en comparación con los receptores muscarínicos M1, M2 y M3.

2.14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 2.3 a 2.8 que es selectivo para el receptor M1 y M4 en comparación con los receptores muscarínicos M2 y M3.

2.15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

Modalidades 2.3 a 2.14 que tiene un pEC_{50} de menos de 5 y un $E_{máx}$ de menos de 50 con respecto a los subtipos del receptor muscarínico M2 y M3.

2.16 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.15 que tiene un pEC_{50} de menos de 4,5 y/o un $E_{máx}$ de menos de 30 con respecto a los subtipos del receptor muscarínico M2 y M3.

2.17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 y Modalidades 2.3 a 2.16 para el uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por el receptor muscarínico M1.

En virtud de su actividad agonista del receptor muscarínico M1 y/o M4, los compuestos de la invención pueden utilizarse en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, trastornos cognitivos y otras enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1 y/o M4 y también puede usarse en el tratamiento de varios tipos de dolor.

Por consiguiente, en las Modalidades 2.18 a 2.34 la invención proporciona:

2.18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para la utilización en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico.

2.19 Un compuesto para la utilización de acuerdo con la Modalidad 2.18 donde el trastorno cognitivo o trastorno psicótico comprende, se origina o se relaciona con una afección seleccionada de deficiencia cognitiva, deficiencia cognitiva leve, demencia frontotemporal, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia presenil, demencia senil, ataxia de Friederich, síndrome de Down, corea de Huntington, hiperquinesia, manía, síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, deficiencia de funciones cognitivas, que incluyen la función de atención, orientación, trastornos del aprendizaje (es decir, trastornos de la memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitorio y deficiencia de la memoria asociada con la edad) y lenguaje; deficiencia cognitiva como un resultado de apoplejía, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con el SIDA u otros estados de demencia tales como la demencia multiinfarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con el hipotiroidismo y demencia relacionada con otros trastornos degenerativos tales como atrofia cerebelosa

y esclerosis lateral amiotrópica; otras afecciones agudas o subaguda que pueden causar disminución cognitiva tales como el trauma de delirio o depresión (estados de pseudodemencia), traumatismo por depresión o delirio, traumatismo en la cabeza, disminución cognitiva relacionada con la edad, apoplejía, neurodegeneración, estados inducidos por fármacos, agentes neurotóxicos, deficiencia cognitiva relacionada con la edad, deficiencia cognitiva relacionada con el autismo, síndrome de Down, disminución cognitiva relacionada con la psicosis y trastornos cognitivos relacionados tratamiento poselectroconvulsivo; trastornos cognitivos debido al abuso de fármacos o abstinencia a fármacos que incluyen la nicotina, el cannabis, anfetaminas, cocaína, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD, por sus siglas en inglés) y trastornos discinésicos tales como enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y discinesias tardías, esquizofrenia, enfermedades esquizofeniformes, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides, alucinógeno y delusivo, trastornos de la personalidad, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos esquizotípico, trastornos delusivos, psicosis debida a neoplasia maligna, trastorno metabólico, enfermedad endócrina o narcolepsia, psicosis debida al abuso de fármacos o abstinencia de fármacos, trastornos bipolares, epilepsia y

trastornos esquizoafectivos.

2.20 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

2.21 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

2.22 Un método para el tratamiento de un trastorno cognitivo en un sujeto (por ejemplo, un paciente mamífero tal como un ser humano, por ejemplo, un ser humano que necesite dicho tratamiento), el método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180.

2.23 Un método de acuerdo con la Modalidad 2.20 donde el trastorno cognitivo comprende, surge de o se relaciona con una afección como se definió en la Modalidad 2.19.

2.24 Un método de acuerdo con la Modalidad 2.23 donde el trastorno cognitivo, surge de o se relaciona con la enfermedad de Alzheimer.

2.25 Un compuesto de acuerdo con la Modalidad 2.24 donde el trastorno cognitivo es esquizofrenia.

2.26 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno cognitivo.

2.27 El uso de acuerdo con la Modalidad 2.26 donde el trastorno cognitivo comprende, surge de o se relaciona con una afección como se definió en la Modalidad 2.11.

2.28 El uso de acuerdo con la Modalidad 2.27 donde el trastorno cognitivo, surge de o se relaciona con la enfermedad de Alzheimer.

2.29 El uso de acuerdo con la Modalidad 2.29 donde el trastorno cognitivo es esquizofrenia.

2.30 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias

generales, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, cabeza o cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor posoperatorio o dolor debido al cáncer.

2.31 Un método para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, cabeza o cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor posoperatorio o dolor debido al cáncer, el método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180.

2.32 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de presión intraocular en glaucoma y el tratamiento de ojos secos y boca seca que incluye el síndrome de Sjogren.

2.33 Un método de tratamiento de trastornos periféricos tal como la reducción de la presión intraocular en glaucoma y el tratamiento de ojos secos y boca seca que incluye el síndrome de Sjogren, el método comprende la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180.

2.34 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefalea en racimos, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, cabeza o cuello, dolor grave o intratable, dolor nociceptivo, dolor episódico, dolor posoperatorio o dolor debido al cáncer o para el tratamiento de trastornos periféricos tales como la reducción de presión intraocular en el glaucoma y el tratamiento de ojos secos y boca seca que incluye el síndrome de Sjogren.

2.35 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para el tratamiento de una adicción.

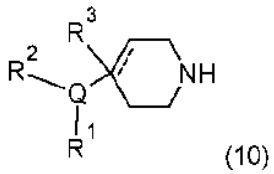
2.36 El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 para el tratamiento de trastornos de movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, ADHD, enfermedad de Huntington, síndrome de tourette y otros síndromes asociados con la disfunción dopaminérgica como un factor patogénico subyacente que activa la enfermedad.

Métodos para la preparación de compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b)

Los compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) pueden prepararse de acuerdo con métodos sintéticos conocidos ampliamente por el experto en la técnica y como se describen en la presente.

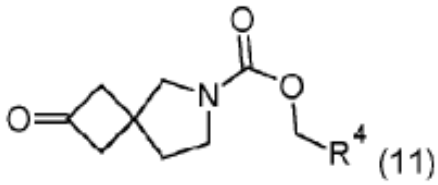
Por consiguiente, en otra modalidad (Modalidad 3.1), la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180, el proceso comprende:

(A) la reacción de un compuesto de la fórmula (10)



(10)

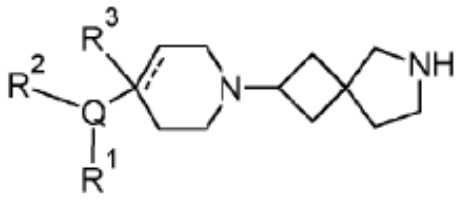
con un compuesto de la fórmula (11)



(11)

en condiciones de aminación reductora; donde R^1, R^2, R^3, R^4 y Q son como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180; o

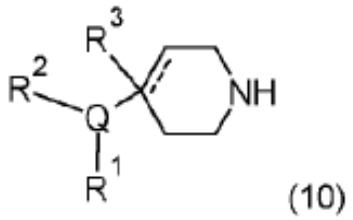
(B) la reacción de un compuesto de la fórmula (12):



(12)

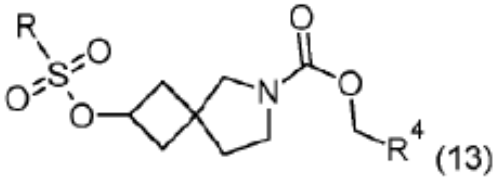
con un compuesto que tiene la fórmula Cl-C(=O)-CH_2-R^4 en presencia de una base; o

(C) la reacción de un compuesto de la fórmula (10):



(10)

con un compuesto de la fórmula (13)



(13)

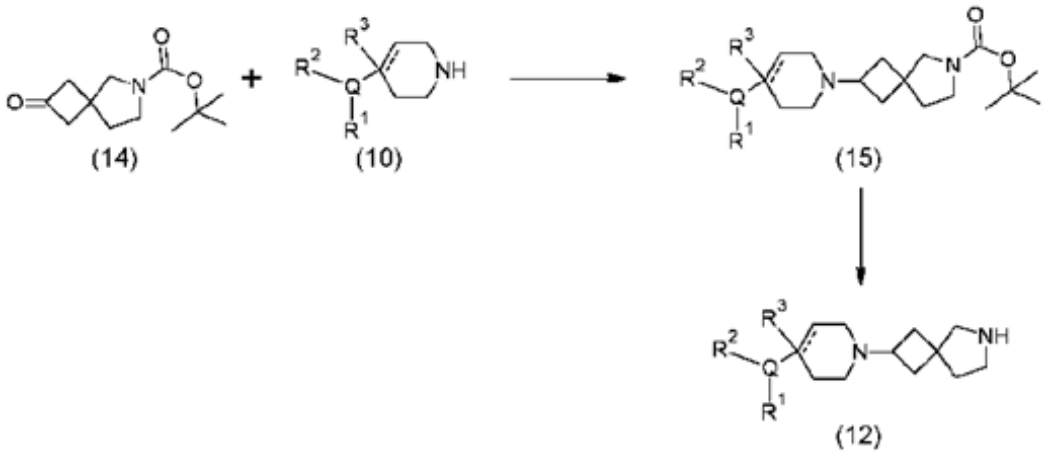
en condiciones de sustitución nucleofílica; donde R^1, R^2, R^3, R^4 y Q son como se definen en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180; y opcionalmente

(D) convertir un compuesto de la fórmula (1), (1a) o (1b) en otro compuesto de la fórmula (1), (1a) o (1b).

En la variante del proceso (A), el heterociclo piperidina (10) se hace reaccionar con la cetona sustituida (11) en condiciones de aminación reductoras. La reacción de aminación reductora se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente mediante el uso de un agente reductor de borohidrato tal como triacetoxi-borohidruro de sodio en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético.

En la variante del proceso (C), el heterociclo piperidina (10) se hace reaccionar con el éster sulfónico (13, R = metilo, trifluorometilo o 4-metilfenilo) en una reacción de sustitución nucleofílica que se lleva a cabo típicamente con calor suave (por ejemplo, hasta una temperatura de alrededor de 40 ºC a alrededor de 70 ºC) ya sea puro, sin solvente, o en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilacetamida.

Los compuestos intermedios de la fórmula (12) pueden prepararse mediante la serie de reacciones mostrada en el Esquema 1 a continuación.

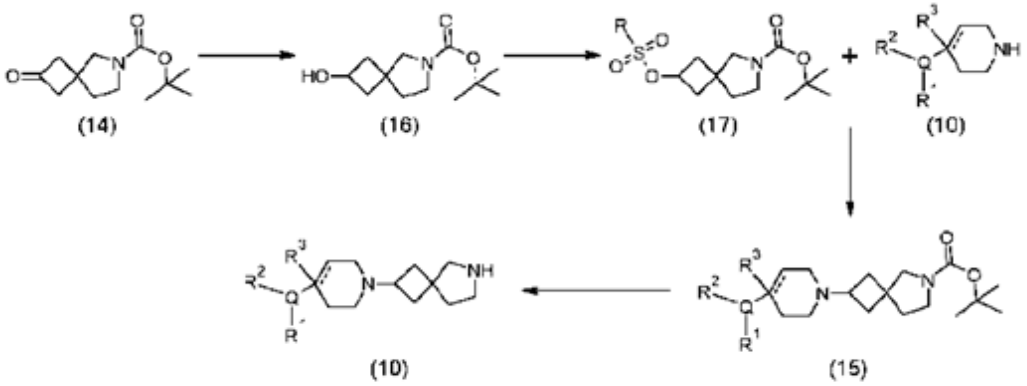


Esquema 1

En el Esquema 1, el heterociclo piperidina (10) se hace reaccionar con espirocetona protegida por Boc (14) en condiciones de aminación reductora. La reacciones de aminación reductora se lleva a cabo típicamente con calor

suave (por ejemplo, hasta una temperatura de alrededor de 40 ºC a alrededor de 70 ºC) en presencia de cianoborohidruro de sodio en combinación con cloruro de cin o triacetoxiborohidruro de sodio en combinación con isopropóxido de sodio en un solvente tal como diclorometano o dicloroetano que contiene ácido acético para proporcionar un compuesto de piperidina intermedio (15) que es luego desprotegido mediante la eliminación del grupo Boc a través del tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano) para proporcionar el compuesto (12).

Los compuestos de la fórmula (12) también pueden prepararse mediante la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 2 a continuación.



Esquema 2

En el Esquema 2, la espirocetona protegida por Boc (14) se reduce al alcohol (16) mediante el uso del borohidruro de

sodio en metanol. El alcohol (16) es activado luego como el éster sulfónico (17, R = metilo, triflorometilo o 4-metilfenilo) mediante el uso del cloruro de sulfonilo correspondiente en diclorometano en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. El éster sulfónico (17) se hace reaccionar con el heterociclo piperidina (10) en una reacción de sustitución nucleofílica que se lleva a cabo típicamente con calentamiento suave (por ejemplo, hasta una temperatura de alrededor de 40 ºC a alrededor de 70 ºC) ya sea puro, sin solvente, o en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo o dimetilacetamida para proporcionar el compuesto (15) que luego se desprotege mediante la eliminación del grupo Boc a través del tratamiento con ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano) para proporcionar el compuesto (12).

Una vez formado, un compuesto de la fórmula (1), (1a) o (1b), o un derivado protegido de este, puede convertirse en otro compuesto de la fórmula (1), (1a) o (1b) mediante métodos conocidos ampliamente por el experto en la técnica. Los ejemplos de procedimientos sintéticos para convertir un grupo funcional en otros grupos funcionales se establecen en los textos estándares tales como *Advanced Organic Chemistry and*

Organic Syntheses (ver referencias anteriormente) o *Fiesers' Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17, John Wiley, editado por Mary Fieser (ISBN: 0-471-58283-2). Los ejemplos de estas transformaciones incluyen la formación de un enlace amida, formación de urea, formación de carbamato, reacciones de alquilación, reacción de N-arilación y reacciones de acoplamiento del enlace C-C.

En muchas de las reacciones descritas anteriormente, puede ser necesario para proteger uno o más grupos para evitar que la reacción ocurra en una ubicación no deseada en la molécula. Los ejemplos de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de grupos funcionales pueden encontrarse en *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Greene y P. Wuts; 3.ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

Los compuestos realizados mediante los métodos anteriores pueden aislarse y purificarse a través de una variedad de métodos conocidos ampliamente por los expertos en la técnica y los ejemplos de dichos métodos incluyen técnicas de recristalización y cromatográficas (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) y HPLC.

Formulaciones farmacéuticas

Si bien es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlos en composiciones farmacéuticas (por ejemplo, formulación).

Por consiguiente, en otras modalidades (Modalidad 4.1) de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (1), (1a) o (1b) como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180 junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad (Modalidad 4.2), la composición es una composición en tableta.

En otra modalidad (Modalidad 4.3), la composición es una composición en cápsula.

El o los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse de, por ejemplo, portadores (por ejemplo, un portador sólido, líquido o semisólido), adyuvantes, diluyentes (por ejemplo, diluyentes sólidos tales como rellenos o agentes espesantes; y diluyentes líquidos tales como solventes y cosolventes), agentes de granulación, aglutinantes, fluidificantes, agentes de recubrimiento,

agentes de control de liberación (por ejemplo, polímeros o ceras para retardar o demorar la liberación), agentes aglutinantes, desintegrantes, agentes de amortiguamiento, lubricantes, conservantes, agentes antifúngicos y antibacterianos, antioxidantes, agentes de amortiguamiento, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes espesantes, agentes saborizantes, edulcorantes, pigmentos, plastificantes, agentes de fabricación del sabor, estabilizantes o cualquier otro excipiente utilizado convencionalmente en composiciones farmacéuticas.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la presente significa aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, según el criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos de un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable. Cada excipiente también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) puede formularse de acuerdo con

técnicas conocidas, ver, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, EEUU.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en cualquier forma adecuada para la administración oral, parenteral, tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, oftálmica, ótica, rectal, intravaginal o transdérmica.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen tabletas (recubiertas o no recubiertas), cápsulas (duras o blandas), comprimidos, pastillas, caramelos, jarabes, soluciones, polvos, gránulos, elíxires y suspensiones, tabletas sublinguales, obleas o parches tales como parches bucales.

Las composiciones de tabletas pueden contener una dosis unitaria de compuesto activo junto con un diluyente o portador inerte tal como un azúcar o alcohol de azúcar, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol o manitol; y/o un diluyente no derivado de azúcar, tal como carbonato de sodio, fosfato de calcio, carbonato de calcio o una celulosa o derivado de este tal como una celulosa microcristalina (MCC, por sus siglas en inglés), metilcelulosa, etilcelulosa,

hidroxipropilmetilcelulosa y almidones como almidón de maíz. Las tabletas también pueden contener ingredientes estándares tales como agentes aglutinantes y de granulación, tales como polivinilpirrolidona, desintegrantes (por ejemplo, polímeros reticulados dilatales, tales como carboximetilcelulosa reticulada), agentes lubricantes (por ejemplo, estearatos), conservantes (por ejemplo, parabenos), antioxidantes (por ejemplo, BHT), agentes amortiguadores (por ejemplo, amortiguadores de fosfato o citrato) y agentes efervescentes tal como mezclas de citrato/bicarbonato. Dichos excipientes son ampliamente conocidos y no es necesario tratarlos en detalle en la presente.

Las tabletas pueden diseñarse para liberar el fármaco, ya sea al contacto con los fluidos estomacales (tabletas de liberación inmediata) o con una liberación en una forma controlada (tabletas de liberación controlada) en un período de tiempo prolongado o con una región específica en el tracto GI.

Las composiciones farmacéuticas comprenden típicamente de aproximadamente 1 % (p/p) a aproximadamente 95 %, preferentemente % (p/p) de ingrediente activo y de 99 % (p/p) a 5 % (p/p) de un excipiente farmacéuticamente aceptable (por

ejemplo como se define anteriormente) o una combinación de dichos excipientes. Preferentemente, las composiciones comprenden de aproximadamente 20 % (p/p) a aproximadamente 90 % de ingrediente activo y de 80 % (p/p) a 10 de un excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de excipientes. Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 1 % a aproximadamente 95 %, preferentemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 % de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden encontrarse, por ejemplo, en formas de dosis unitarias, tal como en forma de ampollas, viales, supositorios, jeringas previamente llenadas, caramelos confitados, polvos, tabletas o cápsulas.

Las tabletas y cápsulas pueden contener, por ejemplo, 0-20 % de desintegrantes, 0-5 % de lubricantes, 0-5 % fluidificantes y/o 0-99 % (p/p) de rellenos y/o agentes espesantes (dependiendo de la dosis del fármaco). También pueden contener 0-10 % (p/p) de aglutinantes de polímero, 0-5 % (p/p) antioxidantes, 0-5 % (p/p) de pigmentos. Las tabletas de liberación lenta contienen además, típicamente, 0-99 % (p/p) de polímeros de control de liberación (por ejemplo, retrasar) (dependiente de la dosis). Los recubrimientos con películas de la tableta o cápsula típicamente contienen 0-10

% (p/p) de polímeros, 0-3 % (p/p) de pigmentos y/o 0-2 % (p/p) de plastificantes.

Las formulaciones parenterales típicamente contienen 0-20 % (p/p) de amortiguadores, 0-50 % (p/p) de cosolventes y/o 0-99 % (p/p) de agua para inyección (WFI, por sus siglas inglés) (dependiendo del a dosis y si se somete a liofilización). Las formulaciones para depósitos también pueden contener 0-99 % (p/p) de aceites.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse al paciente en "paquetes para el paciente" que contienen una etapa completa del tratamiento en un paquete único, usualmente un blíster.

Los compuestos de la fórmula (1), (1a) o (1b) se presentarán generalmente en una forma de dosificación unitaria y, como tales, contendrán típicamente compuesto suficiente como para proporcionar un nivel deseado de actividad biológica. Por ejemplo, una formulación puede contener de 1 nanogramos a 2 gramos de ingrediente activo, por ejemplo, de 1 nanogramo a 2 miligramos de ingrediente activo. En estos intervalos, los subintervalos particulares del compuesto son 0,1 miligramos a 2 gramos de ingrediente activo (más usualmente de 10

miligramos a 1 gramos, por ejemplo, 50 miligramos a 500 miligramos) o 1 microgramo a 20 miligramos (por ejemplo, 1 microgramo a 10 miligramos, por ejemplo, 0,1 miligramos a 2 miligramos de ingrediente activo).

Para las composiciones orales, una forma de dosificación unitaria puede contener de 1 miligramo a 2 gramos, más típicamente 10 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 50 miligramos a 1 gramo, por ejemplo, 100 miligramos a 1 gramo de ingrediente activo.

El compuesto activo se administrará a un paciente que lo necesita (por ejemplo, un paciente humano o animal) en una cantidad suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado (cantidad eficaz). Las cantidades precisas del compuesto administrado pueden determinarse por un médico supervisor de acuerdo con procedimientos estándares.

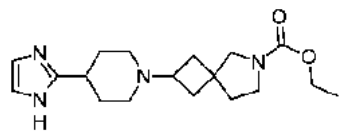
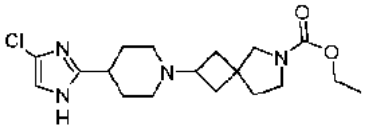
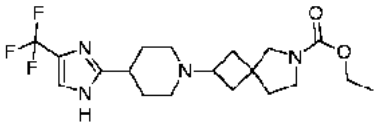
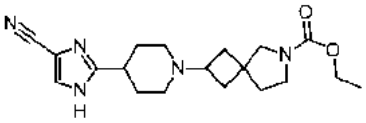
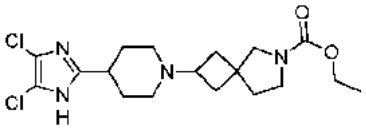
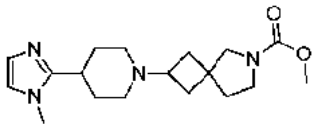
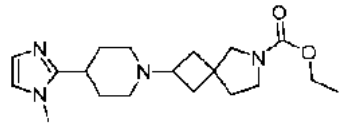
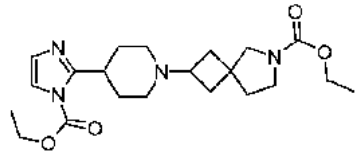
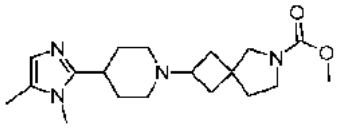
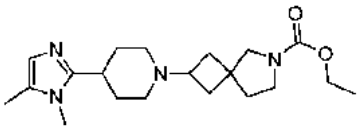
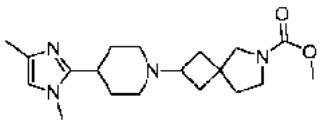
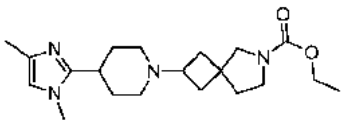
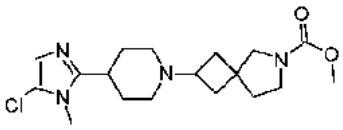
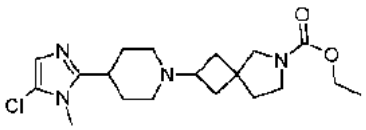
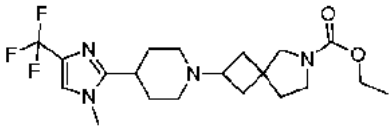
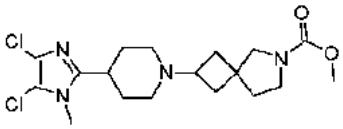
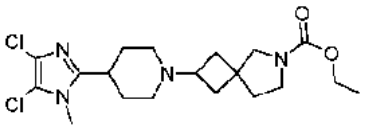
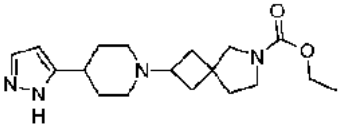
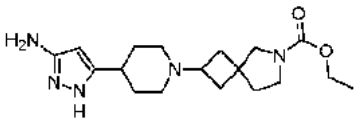
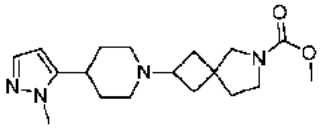
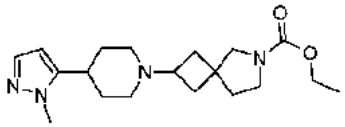
EJEMPLOS

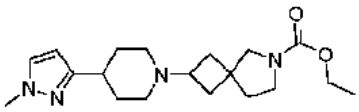
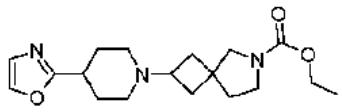
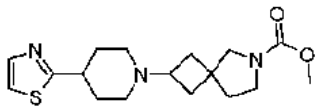
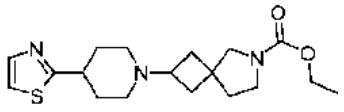
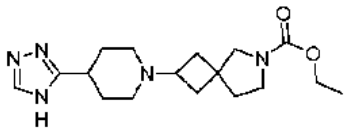
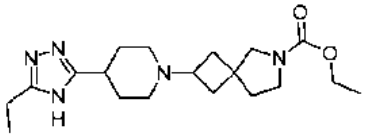
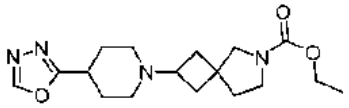
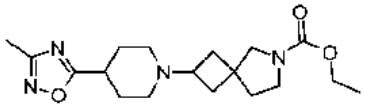
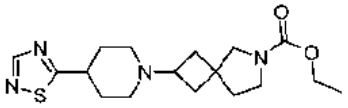
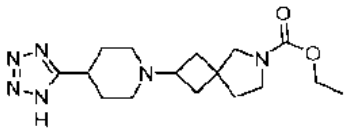
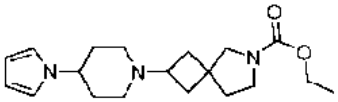
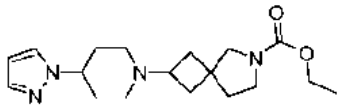
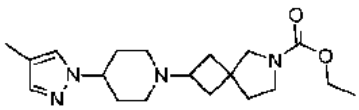
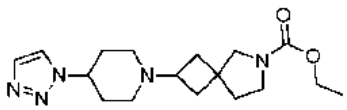
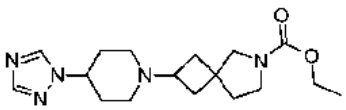
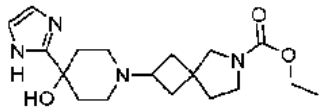
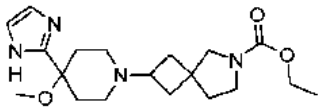
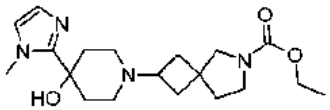
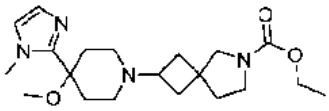
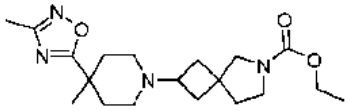
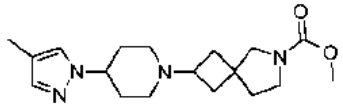
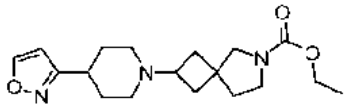
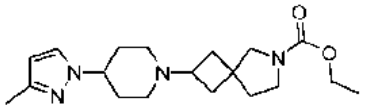
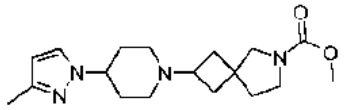
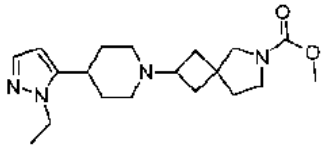
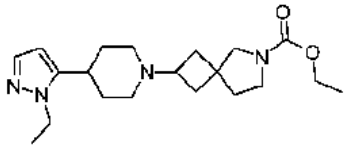
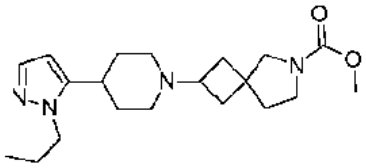
La invención será ilustrada a continuación, de forma no taxativa, mediante referencia a las modalidades específicas descritas en los ejemplos a continuación.

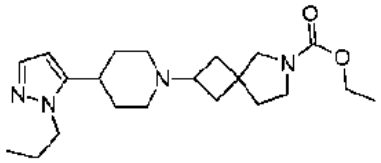
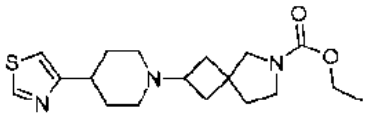
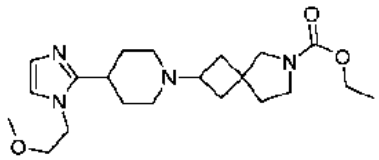
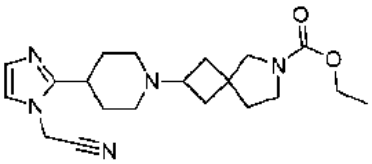
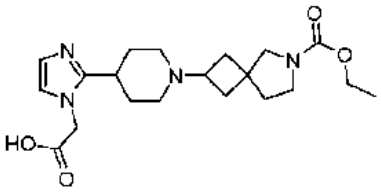
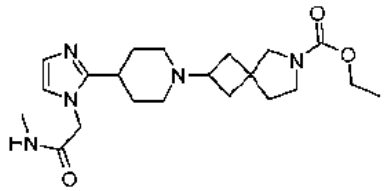
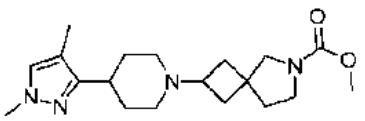
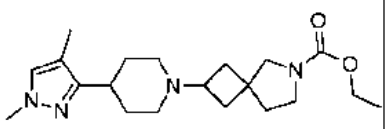
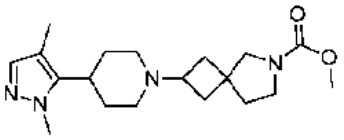
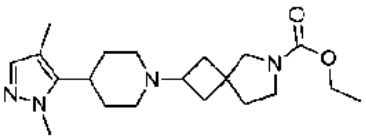
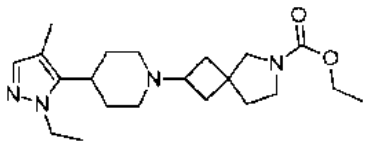
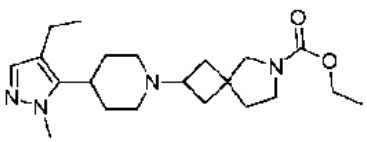
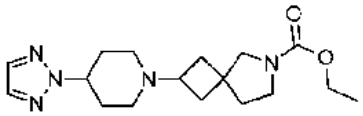
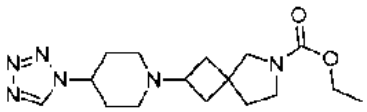
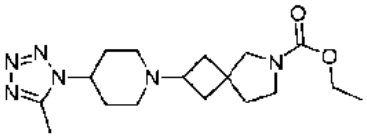
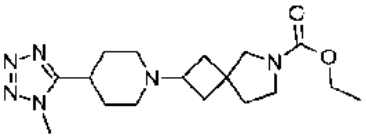
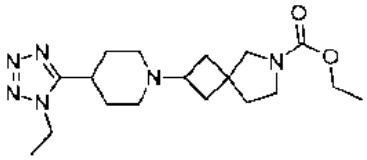
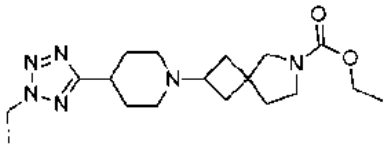
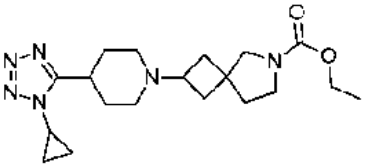
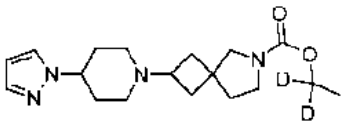
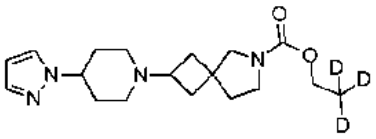
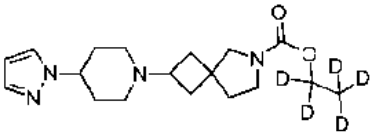
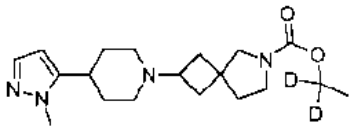
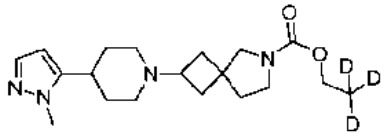
EJEMPLOS 1-1 A 5-2

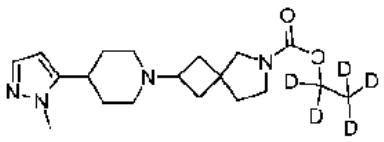
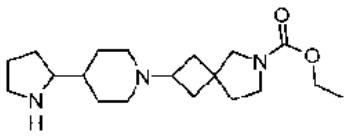
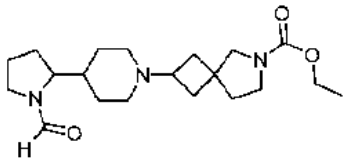
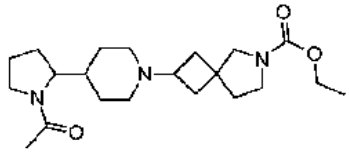
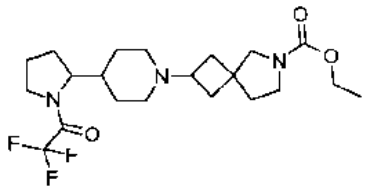
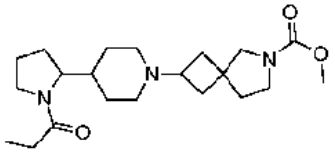
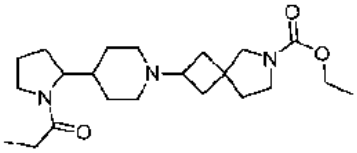
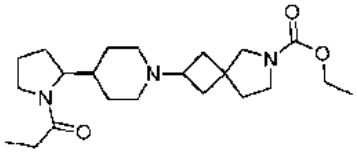
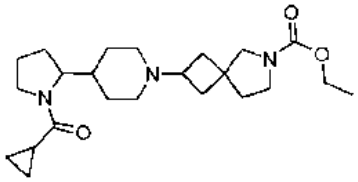
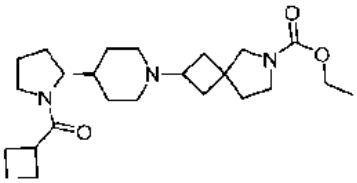
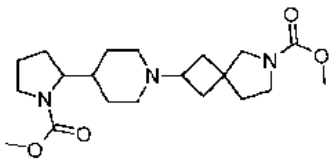
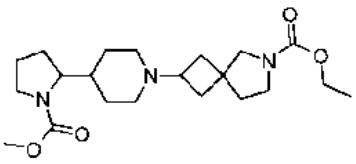
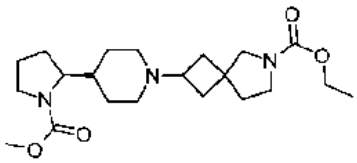
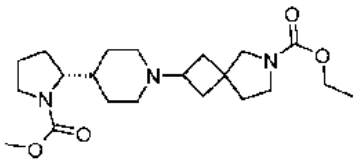
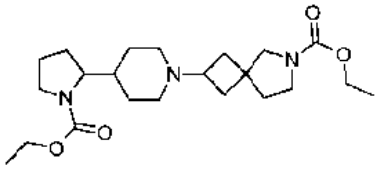
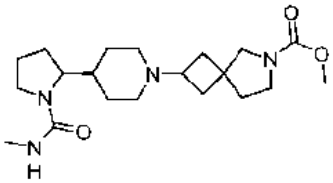
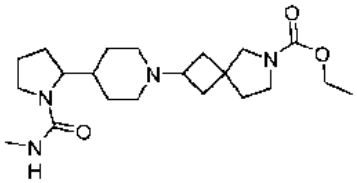
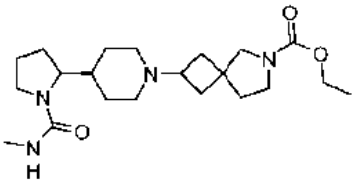
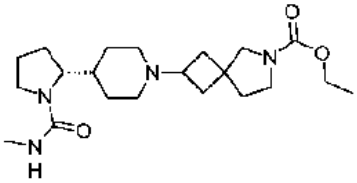
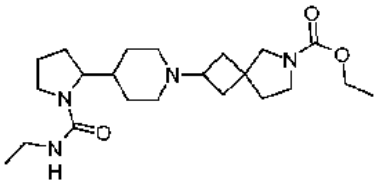
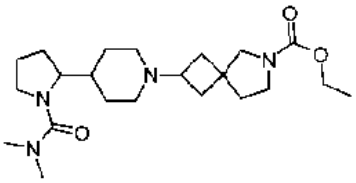
Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 1-1 a 5-2 mostrados en la Tabla 1 a continuación. Sus propiedades NMR y LCMS y los métodos utilizados para prepararlos se establecen en la Tabla 3.

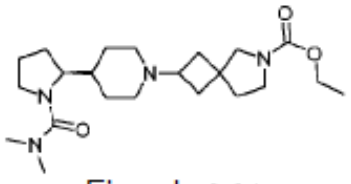
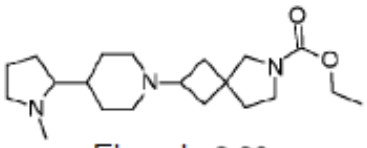
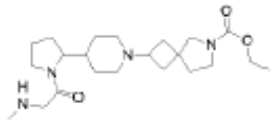
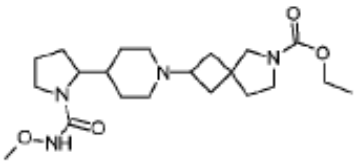
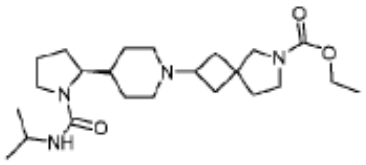
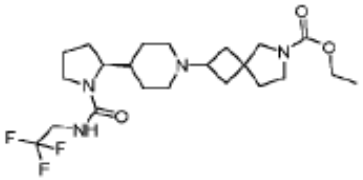
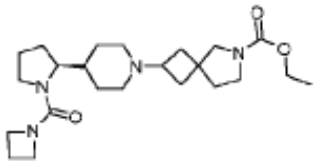
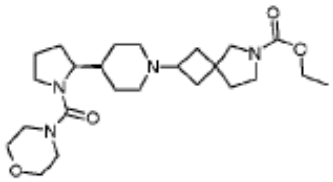
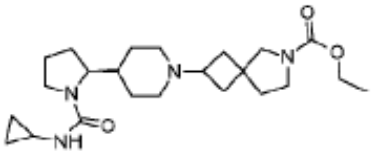
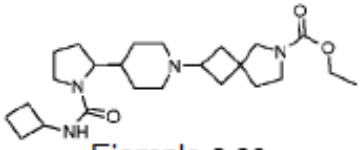
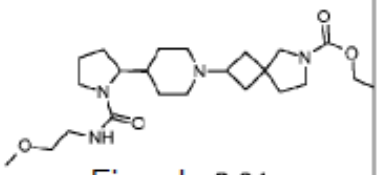
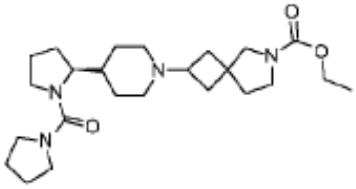
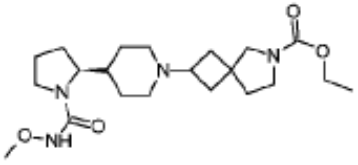
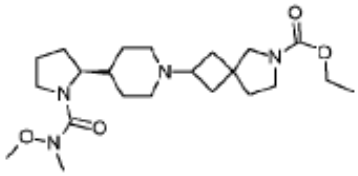
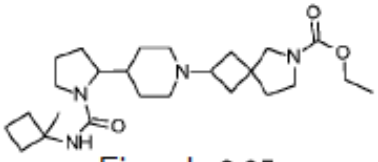
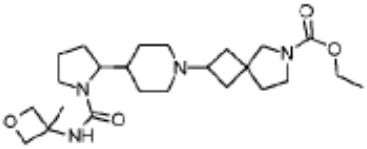
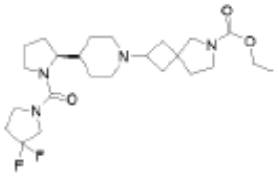
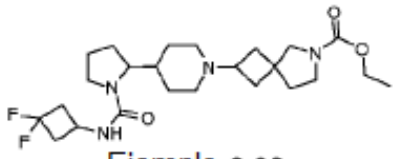
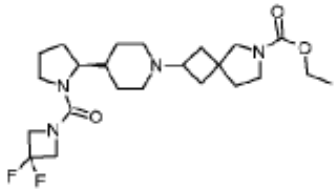
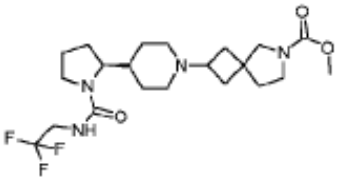
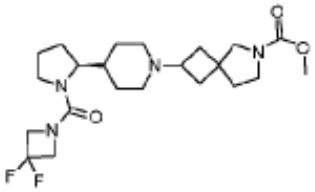
Tabla 1

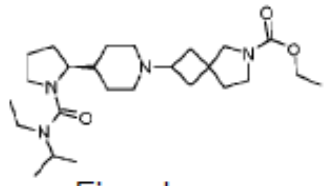
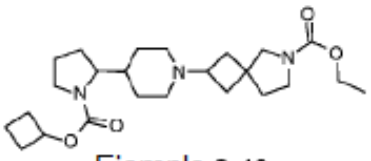
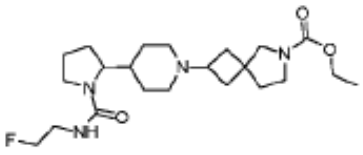
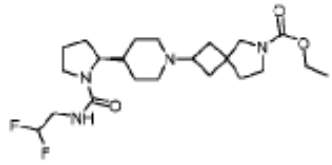
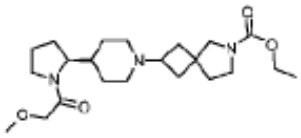
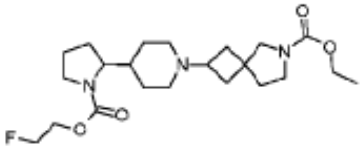
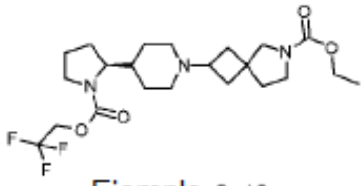
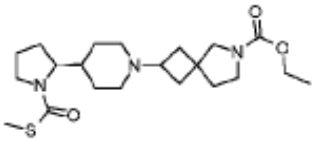
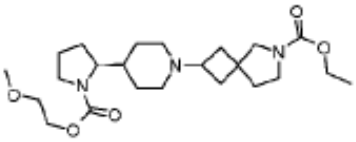
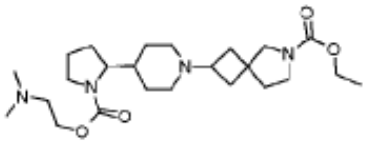
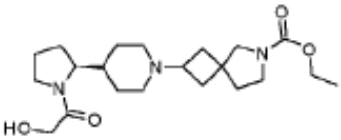
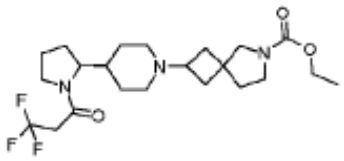
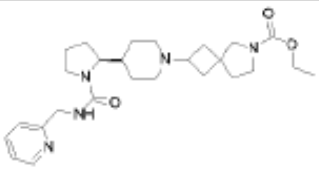
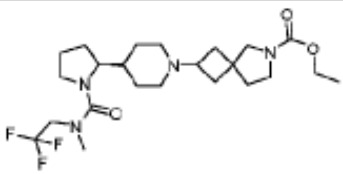
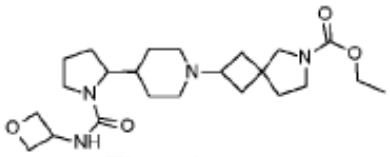
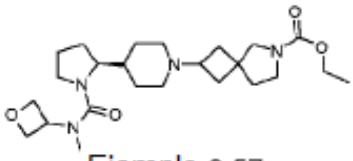
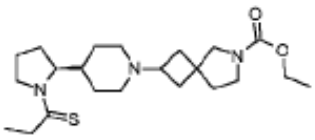
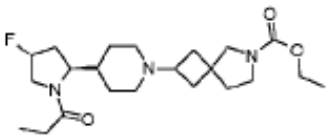
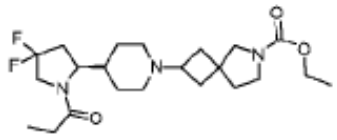
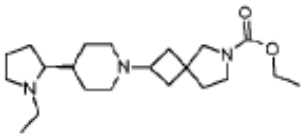
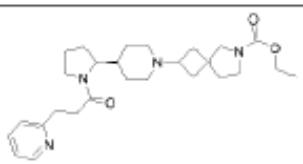
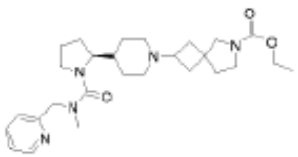
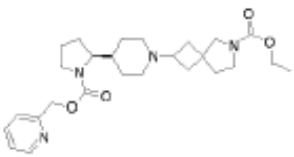
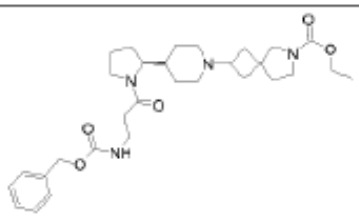
 Ejemplo 1-1	 Ejemplo 1-2	 Ejemplo 1-3
 Ejemplo 1-4	 Ejemplo 1-5	 Ejemplo 1-6
 Ejemplo 1-7	 Ejemplo 1-8	 Ejemplo 1-9
 Ejemplo 1-10	 Ejemplo 1-11	 Ejemplo 1-12
 Ejemplo 1-13	 Ejemplo 1-14	 Ejemplo 1-15
 Ejemplo 1-16	 Ejemplo 1-17	 Ejemplo 1-18
 Ejemplo 1-19	 Ejemplo 1-20	 Ejemplo 1-21

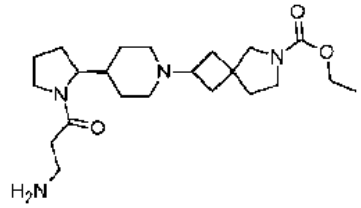
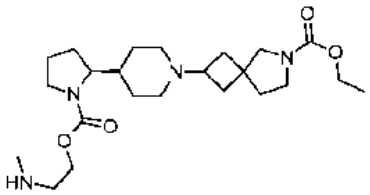
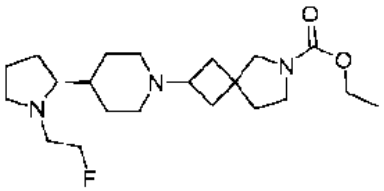
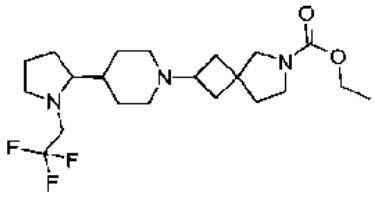
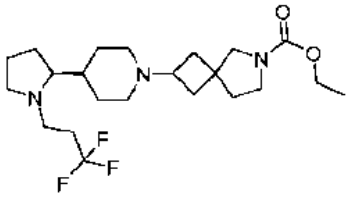
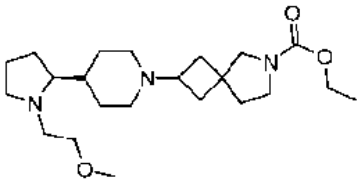
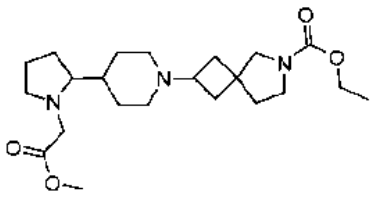
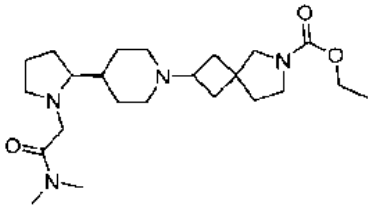
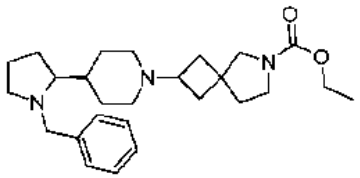
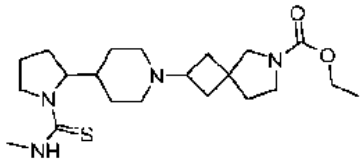
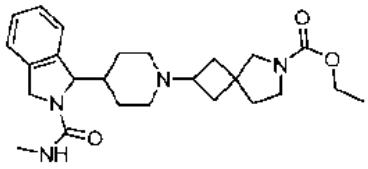
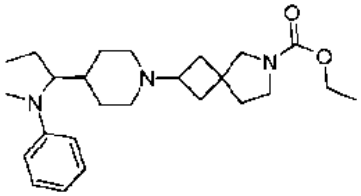
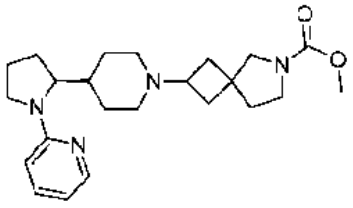
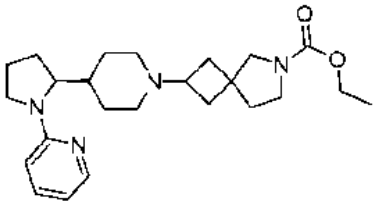
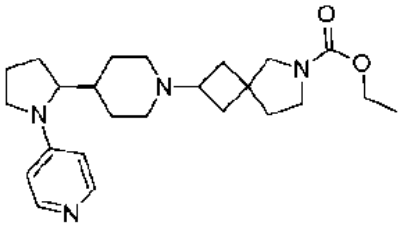
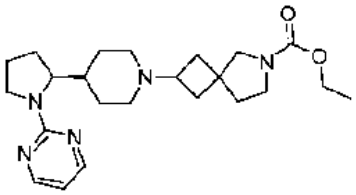
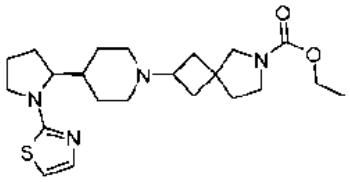
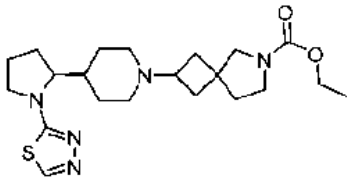
 Ejemplo 1-22	 Ejemplo 1-23	 Ejemplo 1-24
 Ejemplo 1-25	 Ejemplo 1-26	 Ejemplo 1-27
 Ejemplo 1-28	 Ejemplo 1-29	 Ejemplo 1-30
 Ejemplo 1-31	 Ejemplo 1-32	 Ejemplo 1-33
 Ejemplo 1-34	 Ejemplo 1-35	 Ejemplo 1-36
 Ejemplo 1-37	 Ejemplo 1-38	 Ejemplo 1-39
 Ejemplo 1-40	 Ejemplo 1-41	 Ejemplo 1-42
 Ejemplo 1-43	 Ejemplo 1-44	 Ejemplo 1-45
 Ejemplo 1-46	 Ejemplo 1-47	 Ejemplo 1-48

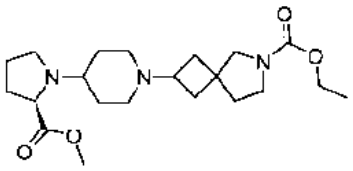
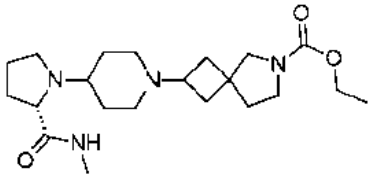
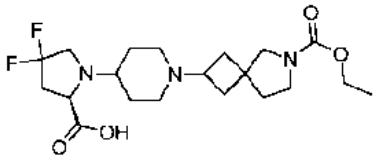
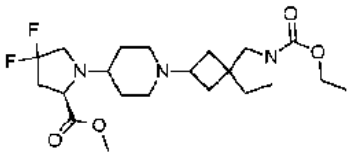
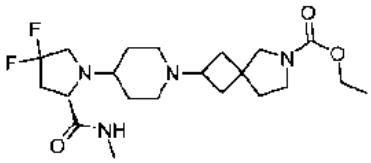
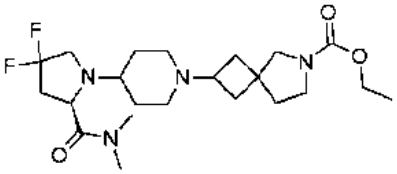
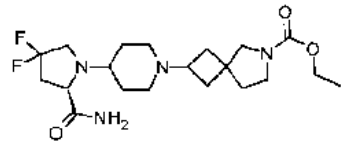
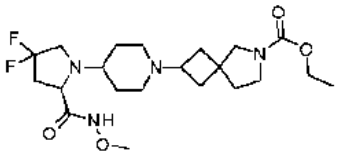
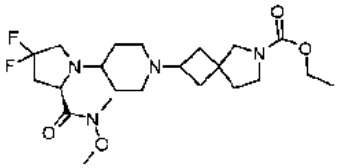
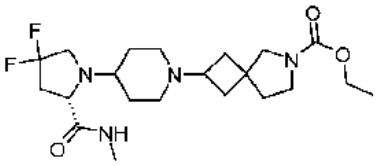
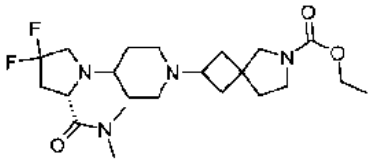
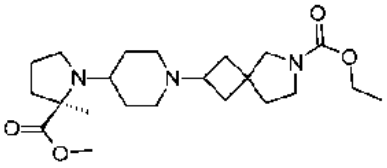
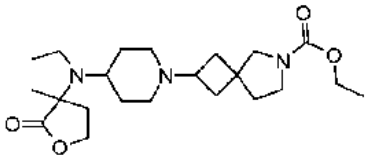
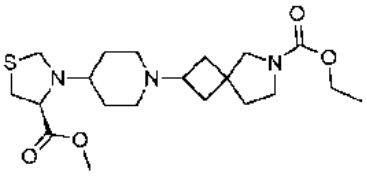
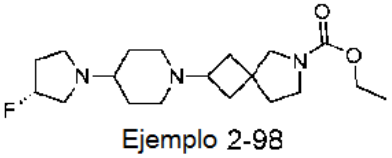
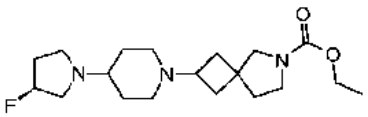
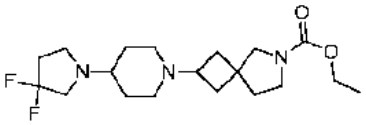
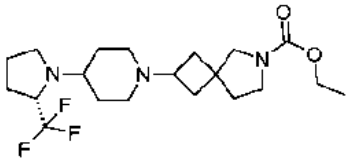
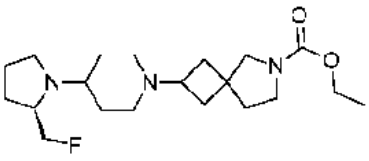
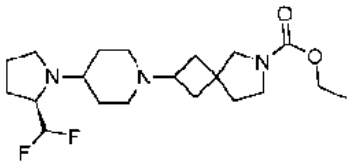
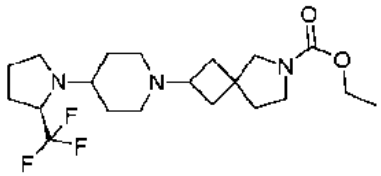
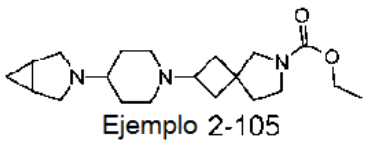
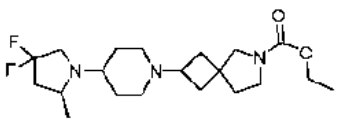
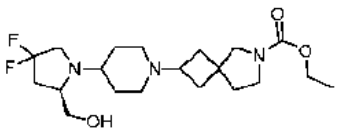
 Ejemplo 1-49	 Ejemplo 1-50	 Ejemplo 1-51
 Ejemplo 1-52	 Ejemplo 1-53	 Ejemplo 1-54
 Ejemplo 1-55	 Ejemplo 1-56	 Ejemplo 1-57
 Ejemplo 1-58	 Ejemplo 1-59	 Ejemplo 1-60
 Ejemplo 1-61	 Ejemplo 1-62	 Ejemplo 1-63
 Ejemplo 1-64	 Ejemplo 1-65	 Ejemplo 1-66
 Ejemplo 1-67	 Ejemplo 1-68	 Ejemplo 1-69
 Ejemplo 1-70	 Ejemplo 1-71	 Ejemplo 1-72

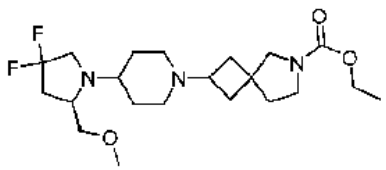
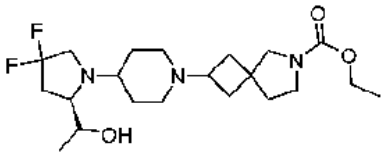
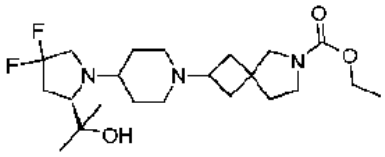
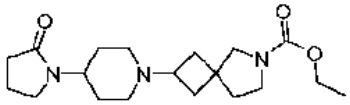
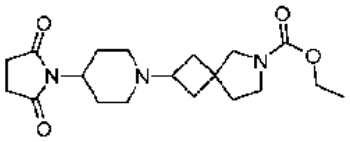
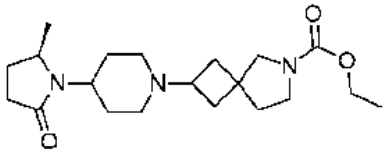
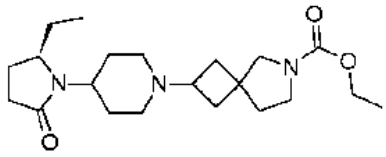
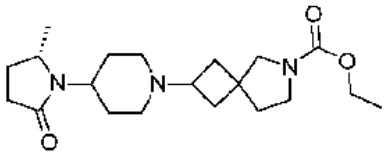
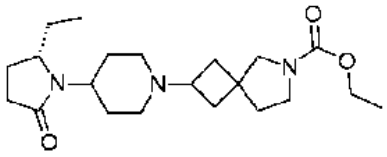
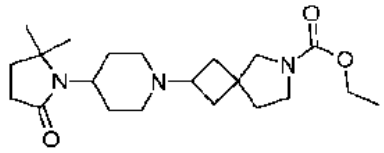
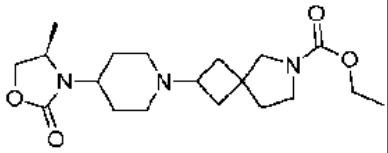
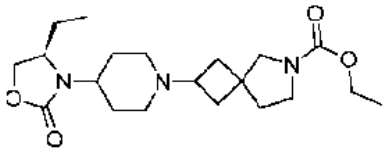
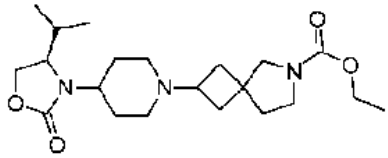
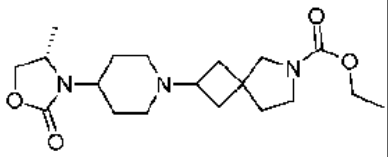
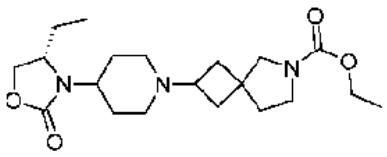
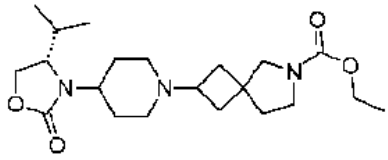
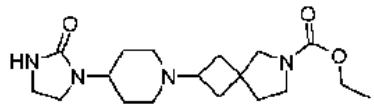
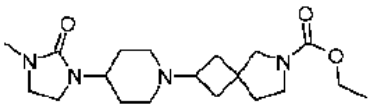
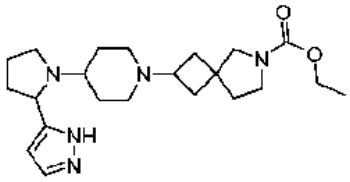
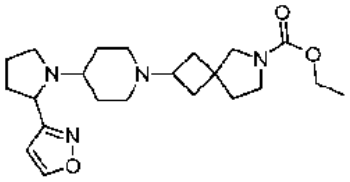
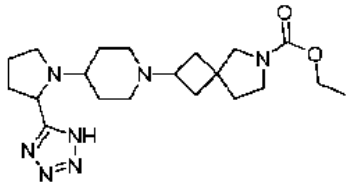
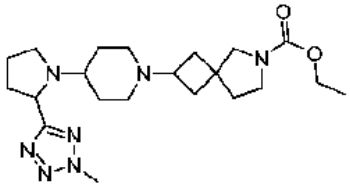
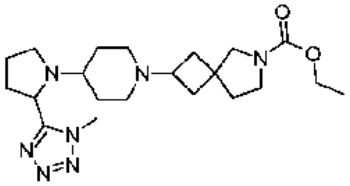
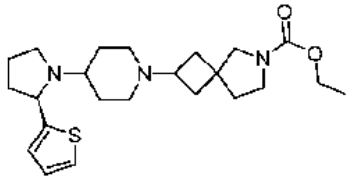
 Ejemplo 1-73	 Ejemplo 2-1	 Ejemplo 2-2
 Ejemplo 2-3	 Ejemplo 2-4	 Ejemplo 2-5
 Ejemplo 2-6	 Ejemplo 2-7	 Ejemplo 2-8
 Ejemplo 2-9	 Ejemplo 2-10	 Ejemplo 2-11
 Ejemplo 2-12	 Ejemplo 2-13	 Ejemplo 2-14
 Ejemplo 2-15	 Ejemplo 2-16	 Ejemplo 2-17
 Ejemplo 2-18	 Ejemplo 2-19	 Ejemplo 2-20

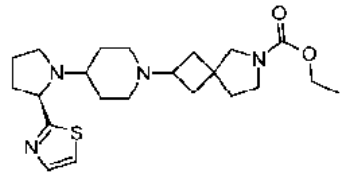
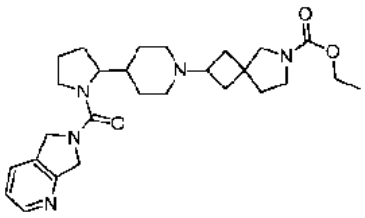
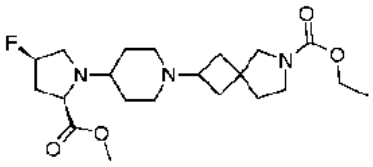
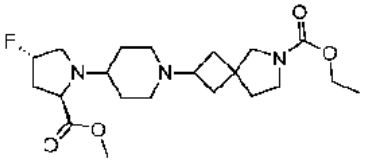
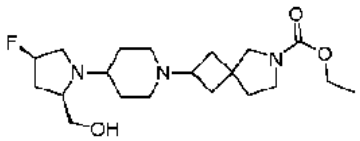
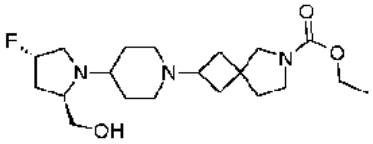
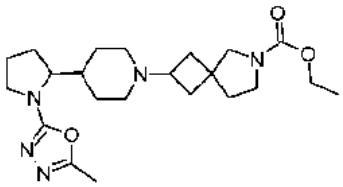
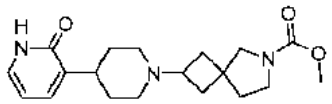
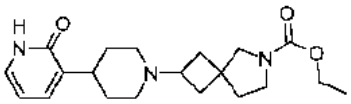
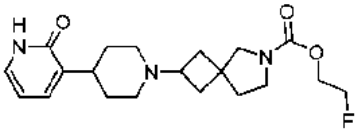
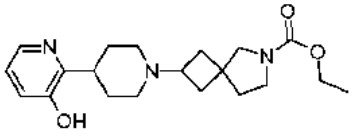
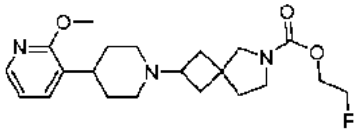
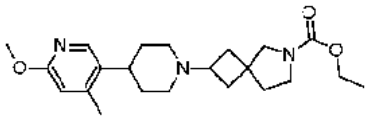
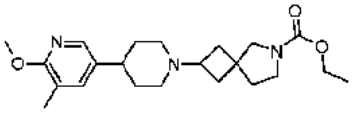
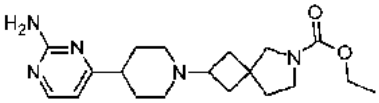
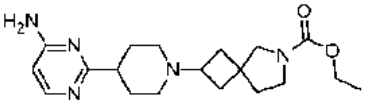
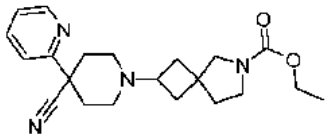
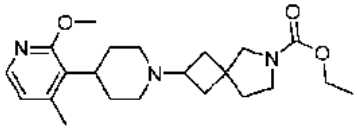
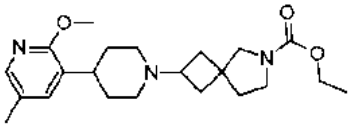
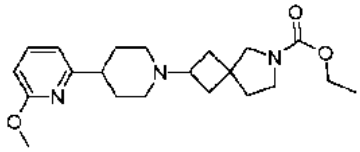
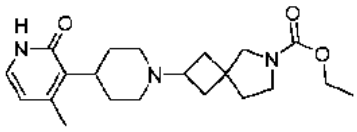
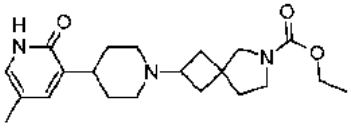
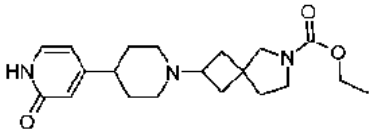
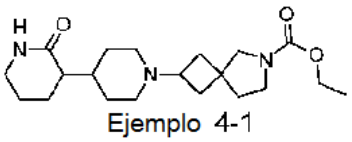
 Ejemplo 2-21	 Ejemplo 2-22	 Ejemplo 2-23
 Ejemplo 2-24	 Ejemplo 2-25	 Ejemplo 2-26
 Ejemplo 2-27	 Ejemplo 2-28	 Ejemplo 2-29
 Ejemplo 2-30	 Ejemplo 2-31	 Ejemplo 2-32
 Ejemplo 2-33	 Ejemplo 2-34	 Ejemplo 2-35
 Ejemplo 2-36	 Ejemplo 2-37	 Ejemplo 2-38
 Ejemplo 2-39	 Ejemplo 2-40	 Ejemplo 2-41

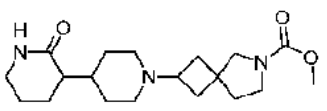
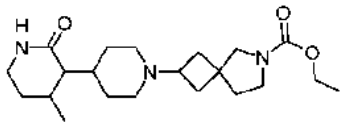
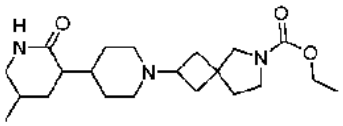
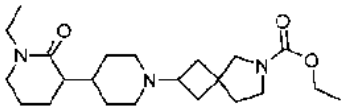
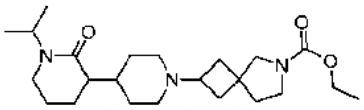
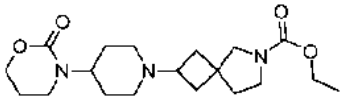
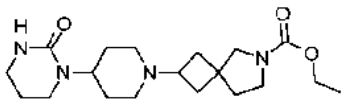
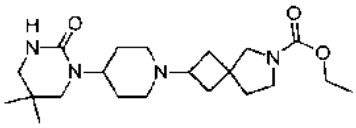
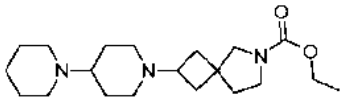
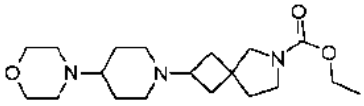
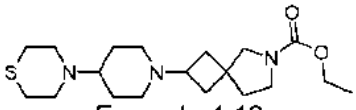
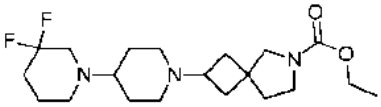
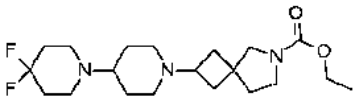
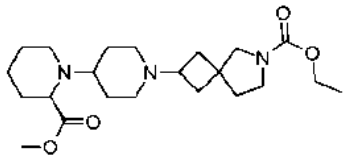
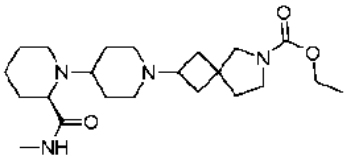
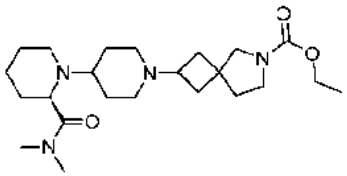
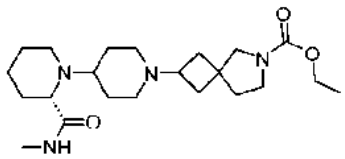
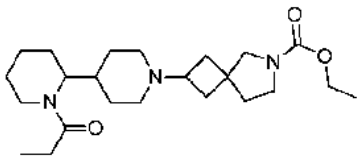
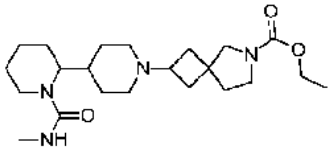
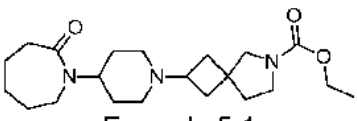
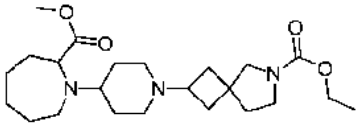
 Ejemplo 2-42	 Ejemplo 2-43	 Ejemplo 2-44
 Ejemplo 2-45	 Ejemplo 2-46	 Ejemplo 2-47
 Ejemplo 2-48	 Ejemplo 2-49	 Ejemplo 2-50
 Ejemplo 2-51	 Ejemplo 2-52	 Ejemplo 2-53
 Ejemplo 2-54	 Ejemplo 2-55	 Ejemplo 2-56
 Ejemplo 2-57	 Ejemplo 2-58	 Ejemplo 2-59
 Ejemplo 2-60	 Ejemplo 2-61	 Ejemplo 2-62
 Ejemplo 2-63	 Ejemplo 2-64	

		Ejemplo 2-65
 Ejemplo 2-66	 Ejemplo 2-67	 Ejemplo 2-68
 Ejemplo 2-69	 Ejemplo 2-70	 Ejemplo 2-71
 Ejemplo 2-72	 Ejemplo 2-73	 Ejemplo 2-74
 Ejemplo 2-75	 Ejemplo 2-76	 Ejemplo 2-77
 Ejemplo 2-78	 Ejemplo 2-79	 Ejemplo 2-80
 Ejemplo 2-81	 Ejemplo 2-82	 Ejemplo 2-83

 Ejemplo 2-84	 Ejemplo 2-85	 Ejemplo 2-86
 Ejemplo 2-87	 Ejemplo 2-88	 Ejemplo 2-89
 Ejemplo 2-90	 Ejemplo 2-91	 Ejemplo 2-92
 Ejemplo 2-93	 Ejemplo 2-94	 Ejemplo 2-95
 Ejemplo 2-96	 Ejemplo 2-97	 Ejemplo 2-98
 Ejemplo 2-99	 Ejemplo 2-100	 Ejemplo 2-101
 Ejemplo 2-102	 Ejemplo 2-103	 Ejemplo 2-104
 Ejemplo 2-105	 Ejemplo 2-106	 Ejemplo 2-107

 Ejemplo 2-108	 Ejemplo 2-109	 Ejemplo 2-110
 Ejemplo 2-111	 Ejemplo 2-112	 Ejemplo 2-113
 Ejemplo 2-114	 Ejemplo 2-115	 Ejemplo 2-116
 Ejemplo 2-117	 Ejemplo 2-118	 Ejemplo 2-119
 Ejemplo 2-120	 Ejemplo 2-121	 Ejemplo 2-122
 Ejemplo 2-123	 Ejemplo 2-124	 Ejemplo 2-125
 Ejemplo 2-126	 Ejemplo 2-127	 Ejemplo 2-128
 Ejemplo 2-129	 Ejemplo 2-130	 Ejemplo 2-131

 Ejemplo 2-132	 Ejemplo 2-133	 Ejemplo 2-134
 Ejemplo 2-135	 Ejemplo 2-136	 Ejemplo 2-137
 Ejemplo 2-138	 Ejemplo 3-1	 Ejemplo 3-2
 Ejemplo 3-3	 Ejemplo 3-4	 Ejemplo 3-5
 Ejemplo 3-6	 Ejemplo 3-7	 Ejemplo 3-8
 Ejemplo 3-9	 Ejemplo 3-10	 Ejemplo 3-11
 Ejemplo 3-12	 Ejemplo 3-13	 Ejemplo 3-14
 Ejemplo 3-15	 Ejemplo 3-16	 Ejemplo 4-1

 Example 4-2	 Example 4-3	 Example 4-4
 Example 4-5	 Example 4-6	 Example 4-7
 Example 4-8	 Example 4-9	 Example 4-10
 Example 4-11	 Example 4-12	 Example 4-13
 Example 4-14	 Example 4-15	 Example 4-16
 Example 4-17	 Example 4-18	 Example 4-19
 Example 4-20	 Example 5-1	 Example 5-2

Procedimientos generales

Cuando no se incluyen vías preparativas, el intermedio relevante se encuentra disponible comercialmente. Los

reactivos comerciales fueron utilizados sin purificación adicional. La temperatura ambiente (ta) hace referencia a aproximadamente 20-27 ºC. Se registraron los espectros ^{1}H NMR a 400 MHz en un instrumento Bruker o Jeol. Los valores de desplazamiento químico se expresan en partes por millón (ppm), es decir, valores (δ). Se utilizan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales NMR: s=singlete, br=amplio, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, quint=quinteto, td=triplete de dobletes, tt=triplete de tripletes, qd=cuarteto de dobletes, ddd=doblete de doblete de dobletes, ddt=doblete de doblete de tripletes, m=multiplete. Las constantes de acoplamiento se enumeran como valores *J*, medidos en Hz. Los resultados de la NMR y la espectometría de masas se corrigieron para incluir los picos de fondo. La cromatografía hace referencia a cromatografía en columna llevada a cabo mediante el uso de gel de sílice 60-120 mesh y se llevó a cabo en condiciones de presión de nitrógeno (cromatografía ultrarrápida). La TLC para monitorear las reacciones hace referencia a la TLC que se llevó a cabo mediante el uso de una fase móvil especificada y gel de sílice F254 (Merck) como una fase estacionaria. Las reacciones mediadas por microondas se llevaron a cabo en los reactores de microondas Biotage Initiator o CEM Discover.

Los experimentos de LCMS se llevaron a cabo, típicamente, mediante el uso de las condiciones de electropulverización como se especificó para cada compuesto en las siguientes condiciones:

Métodos de LCMS A y B:

Instrumentos: Waters Alliance 2795, Detector Waters 2996 PDA, Micromass ZQ; Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 micrones, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrones, 2,0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente D en C (%)]: Método A: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 o Método B: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; Solventes: solvente C = H_2O 2,5 L + solución de amoníaco 2,5 mL; solvente D = MeCN 2,5 L + H_2O 135 mL + solución de amoníaco 2,5 mL); Volumen de inyección 3 µL; detección UV 230 a 400 nM; temperatura de columna 45 ºC; velocidad de flujo 1,5 mL/min.

Método de LCMS C:

Instrumentos: Agilent 1260 Infinity LC con detector de matriz de diodo, Agilent 6120B de cuadrupolo simple MS con fuente API-ES; Columna: Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 micrones, 2,0 x

30 mm; Gradiente [time (min)/solvente B en A (%)]: Método: 0,00/5, 2,00/95, 2,50/95, 2,60/5, 3,00/5; Solventes: solvente A = H_2O 2,5 L + 2,5 mL de (NH3 al 28 % en H_2O); solvente B = 2,5 L MeCN + H_2O 129 mL + 2,7 mL de (NH_3 al 28 % en H_2O); Volumen de inyección 0,5 µL; Detección UV 190 a 400 nM; temperatura de columna 40 ºC; Velocidad de flujo 1,5 mL/min.

Métodos de LCMS D y E

Instrumentos: HP 1100 con G1315A DAD, Micromass ZQ; Columna: Waters X-Bridge C-18, 2,5 microns, 2,1 x 20 mm o Phenomenex Gemini-NX C-18, 3 microns, 2,0 x 30 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente D en C (%)]: Método D: 0,00/2, 0,10/2, 2,50/95, 3,50/95, 3,55/2, 4,00/2 o Método E: 0,00/2, 0,10/2, 8,40/95, 9,40/95, 9,50/2, 10,00/2; Solventes: solvente C = H_2O 2,5 L + amoníaco 2,5 mL al 28 % en solución H_2O; solvente D = MeCN 2,5 L + H_2O 135 mL + amoníaco 2,5 mL 28 % rn solución de H_2O); Volumen de inyección 1 µL; detección UV 230 a 400 nM; Detección de masa 130 a 800 AMU (electropulverización +ve y -ve); temperatura de columna 45 ºC; Velocidad de flujo 1,5 mL/min.

Método de LCMS F:

Instrumentos: Waters Acquity Clase H, matriz de fotodiodos, Detector SQ; Columna: BEH C18, 1,7 micrones, 2,1 x 50 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/5, 0,40/5, 0,8/35, 1,20/55, 2,50/100, 3,30/100 4,00/5; Solventes: solvente A = acetato de amonio 5 mM y ácido fórmico al 0,1 % en H_2O; solvente B = ácido fórmico 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 2 µL; detección UV 200 a 400 nM; detección de masa 100 a 1200 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Velocidad de flujo 0,5 mL/min.

Método de LCMS G:

Instrumentos: Waters 2695, matriz de fotodiodo, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 5 micrones, 150 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/10, 5,00/90, 7,00/100, 11,00/100, 11,01/10 12,00/10; Solventes: solvente A = amoníaco al 0,1 % en H_2O; solvente B = amoníaco al 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µL; detección UV 200 a 400 nM; detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Velocidad de flujo 1,0 mL/min.

Método de LCMS H:

Instrumentos: Waters 2695, matriz de fotodiodo, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 5 micrones, 150 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/100, 7,00/50, 9,00/0, 11,00/0, 11,01/100, 12,00/100; Solventes: solvente A = amoníaco al 0,1 % en H_2O; solvente B = amoníaco al 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µL; detección UV 200 a 400 nM; detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Velocidad de flujo 1,0 mL/min.

Método de LCMS I:

Instrumentos: Waters 2695, matriz de fotodiodo, Detector ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 3,5 micrones, 150 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/5, 5,00/90, 5,80/95, 10/95; Solventes: solvente A = amoníaco al 0,1 % en H_2O; solvente B = amoníaco al 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µL; detección UV 200 a 400 nM; detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Velocidad de flujo 1,0 mL/min.

Método de LCMS J:

Instrumentos: Waters 2695, matriz de fotodiodo, Detector ZQ-

2000; Columna: X-Bridge C18, 5 micrones, 150 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,01/10, 5,00/90, 7,00/100, 11,00/100, 11,01/10, 12,00/10; Solventes: solvente A = acetato de amonio 20 mM en H_2O; solvente B = MeOH; Volumen de inyección 10 µL; detección UV 200 a 400 nM; detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Velocidad de flujo 1,0 mL/min.

Método de LCMS K:

Instrumentos: Detector Waters 2695, matriz de fotodiodo, ZQ-2000; Columna: X-Bridge C18, 3,5 micrones, 50 x 4,6 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,01/0, 0,20/0, 5,00/90, 5,80/95, 7,20/95, 7,21/100 10,00/100; Solventes: solvente A = amoníaco al 0,1 % en H_2O; solvente B = amoníaco al 0,1 % en MeCN; Volumen de inyección 10 µL; detección UV 200 a 400 nM; detección de masa 60 a 1000 AMU (electropulverización +ve); columna a temperatura ambiente; Velocidad de flujo 1,0 mL/min.

Método de LCMS L

Instrumentos: Waters Acquity UPLC, Detector Waters 3100 PDA,

SQD; Columna: Acquity BEH C-18, 1,7 micrones, 2,1 x 100 mm; Gradiente [time (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/2, 2,00/2, 7,00/50, 8,50/80, 9,50/2, 10,0/2; Solventes: solvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; solvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1 µL; Longitud de onda 214 nm; Temperatura de columna 30 ºC; Velocidad de flujo 0,3 mL por min.

Método de LCMS M

Instrumentos: Agilent 1260 Infinity serie UHPLC; ELSD: Agilent 1260 infinity; Columna: Acquity C-18, 1,7 micrones, 2.1 x50 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; Solventes: A = acetato de amonio 5mM en agua, B = acetonitrilo; Volumen de inyección: 1 µL; Detección mediante ELSD; Temperatura de columna; 40 ºC; Velocidad de flujo: 0,6 mL por/min.

Método de LCMS N

Instrumentos: Waters Acquity UPLC, Detector Waters 3100 PDA, SQD; Columna: Acquity BEH C-18, 1,7 micrones, 2,1 x 100 mm; Gradiente [time (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/2, 0,50/2,

1,50/20, 4,00/92, 5,00/92, 5,50/50, 6,00/2; Solventes: solvente A = acetato de amonio 5 mM en agua; solvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1 µL; Longitud de onda 214 nm; Temperatura de columna 35 ºC; Velocidad de flujo 0,6 mL por min.

Método de LCMS O

Instrumentos: Waters Acquity UPLC, Detector Waters 3100 PDA, SQD; Columna: Acquity HSS-T3, 1,8 micrones, 2,1 x 100 mm; Gradiente [tiempo (min)/solvente B en A (%)]: 0,00/10, 1,00/10, 2,00/15, 4,50/55, 6,00/90, 8,00/90, 9,00/10, 10,00/10; Solventes: solvente A = ácido trifluoroacético 0,1% en agua; solvente B = acetonitrilo; Volumen de inyección 1 µL; Longitud de onda de detección 214 nm; Temperatura de columna 30 ºC; Velocidad de flujo 0,3 mL por min.

Los datos de LCMS en la sección experimental se proporcionan en el formato: Ión de masa, tiempo de retención, actividad UV.

Abreviaturas

AcOH = ácido acético

CDI = 1,1'-carbonildiimidazol

d = día(s)

DAST = trifluoruro de dimetilaminoazufre

DCE = dicloroetano

DCM = diclorometano

DIPEA = diisopropiletilamina

DIAD = azodicarboxilato de diisorpopilo

DMF = dimetilformamida

DMP = peryodinano de Dess-Martin

DMSO = dimetilsulfóxido

ES = ionización por electropulverización

EtOAc = acetato de etilo

h = hora(s)

HATU = hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b] piridino

HPLC = cromatografía líquida de alto rendimiento

LC = cromatografía líquida

$LiAlH_4$ / LAH = Hidruro de litio y aluminio

MeCN = acetonitrilo

MeOH = metanol

min = minuto(s)

MS = espectometría de masas

Et_3N = trietilamina

NMR = resonancia magnética nuclear

ta = temperatura ambiente

sat. = saturado

sol. = solución

STAB = triacetoxiborohidruro de sodio

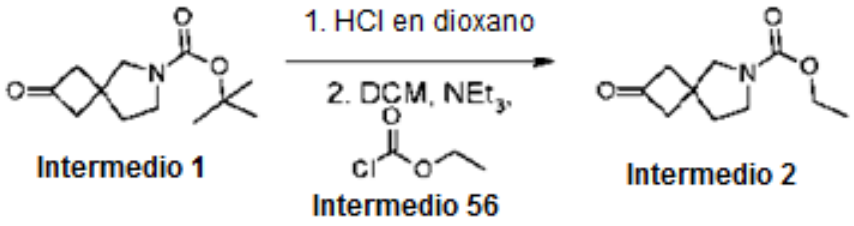
THF = tetrahidrofurano

TLC = cromatografía de capa fina

Los prefijos *n-*, *s-*, *i-*, *t-* y *tert-* mantienen sus significados usuales: normal, secundario, *iso* y terciario.

Síntesis de intermedios:

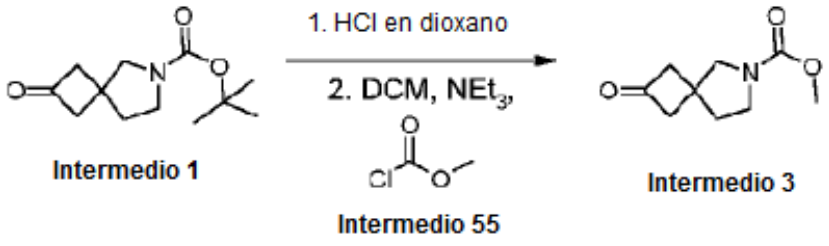
Procedimiento para la preparación del Intermedio 2, 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se agregó 6-Boc-2-oxo-6-azaspiro[3,4]octano (3,37 g, 15 mmol) en partes a cloruro de hidrógeno (solución de dioxano 4 M, 50 mL, 210 mmol). Precaución: efervescencia. Luego de 24 horas, la reacción se concentró al vacío y el sólido residual se disolvió en una mezcla de Et_3N (4,18 ml, 30 mmol)

y DCM (66 mL). Luego de que se completó la disolución, la solución se enfrió inmediatamente hasta 0 ºC, luego se le agregó cloroformato de etilo (1,57 mL, 16,5 mmol) gota a gota. Luego de 18 h, la mezcla se vertió en diclorometano (100 mL) y $NaHCO_3$ (ac.) (100 mL) y se extrajo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se recolectaron, se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, luego se purificó el residuo luego de la evaporación mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 100 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente MeOH al 0 % a 4 % en DCM] para proporcionar el **Intermedio 2**, 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (2,47 g, 83 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

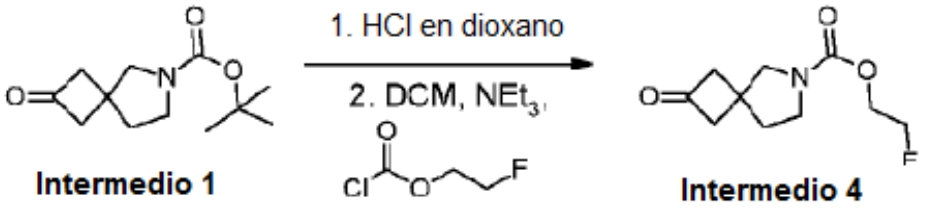
Procedimiento para la preparación del Intermedio 3, 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo



Se agregó 6-Boc-2-oxo-6-azaspiro[3,4]octano (5,00 g, 22,2 mmol) en partes a cloruro de hidrógeno (solución de

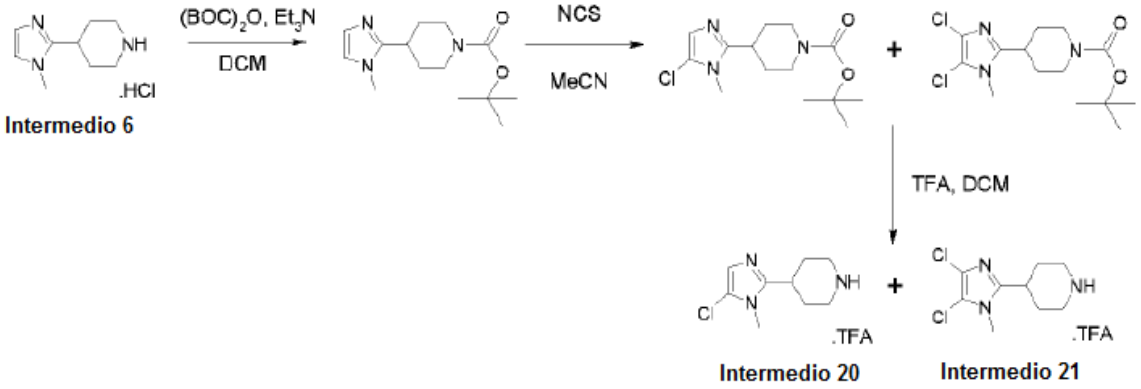
dioxano 4 M, 45 mL, 180 mmol) en diclorometano (5 mL). Precaución: efervescencia. Luego de 2 horas, la reacción se concentró al vacío y se disolvieron 1,29 g del sólido residual en una mezcla de trietilamino (2,23 ml, 16,0 mmol) y diclorometano (10 mL). Luego de que se completó la disolución, la solución se enfrió inmediatamente hasta 0 ºC, luego se agregó cloroformato de metilo (0,68 mL, 8,83 mmol) gota a gota. Luego de 3 h, la mezcla se vertió en diclorometano (50 mL), se lavó con $NaHCO_3$ (ac.) (2 x 50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL), se pasaron a través de un separador de fases Biotage, el solvente se eliminó al vacio y se purificó el residuo luego de la evaporación mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å, 40 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM] para proporcionar el **Intermedio 3**, 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo como un aceite anaranjado (0,93 g, 66 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 4, 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetilo



Se agitó 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (5 g, 22,19 mmol) en HCl en una solución de 1,4-dioxano (25 mL) durante 10 h a ta. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se trituró con acetona (3 x 50 mL) para proporcionar 6-azaspiro[3.4]octan-2-ona (2,77 g, 55,4 %) como una goma marrón. El residuo se disolvió en DCM seco (20 mL) y se agregó Et_3N (0,7 mL, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó carbonoclorhidrato de 2-fluoroetilo (0,45 g, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 ºC durante 5 h, luego se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con DCM (2 x 100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, sílice 60-120 mesh, 0 a 10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar el **Intermedio 4**, 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetilo (0,2 g, 38,8 %) como una goma marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación de los Intermedios 20 y 21,



Intermedio 6 Intermedio 20 Intermedio 21

Se suspendió clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-2-il)piperidina (1 g, 4,96 mmol) en una mezcla de DCM anhídrido (20 mL) y Et_3N (2,1 mL, 15,1 mmol) y se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó $(BOC)_2O$ (1,19 g, 5,45 mmol) en partes durante 5 minutos, la mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 48 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (x2) y salmuera (x1), luego se pasó a través de un separador de fase y se concentró al vacío para proporcionar 4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,34 g, cuant.) como un sólido.

LCMS (Método C): m/z 266 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,43 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,250 g, 0,942 mmol) en MeCN

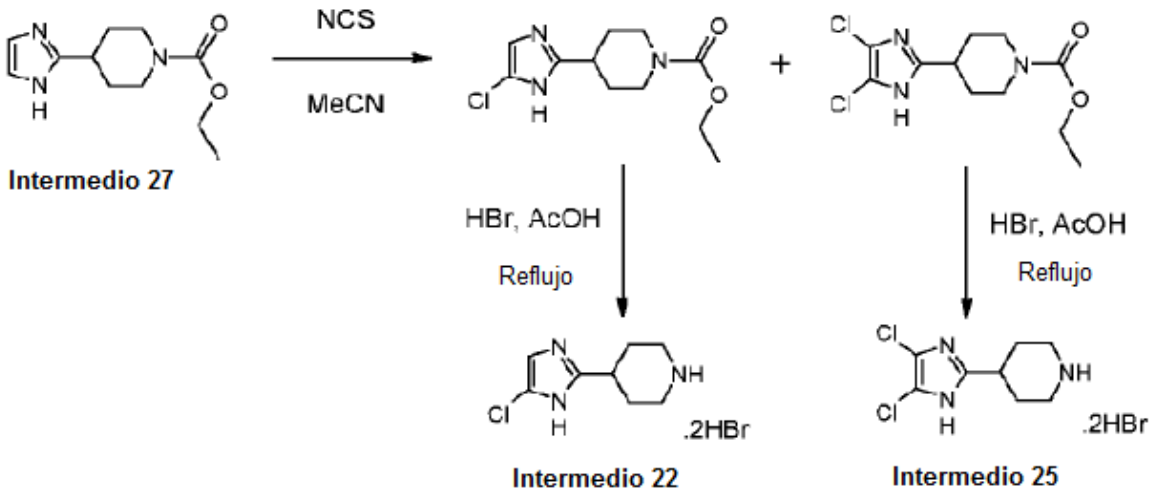
(7,5 mL), se trató con NCS (0,314 g, 2,35 mmol) y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en sílice ultrarrápida (~15 mL) al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å, 40 mL por min, gradiente 2 % a 10 % de Solvente A en DCM en 15 volúmenes de columna, donde el solvente A es 10 % de (NH_3/MeOH 7 M) en MeOH]) para proporcionar una mezcla que contiene 4-(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(4,5-dicloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y succinimida (0,495 g).

LCMS (Método C): monocloro: m/z 300/302 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,68 min, activo ante UV; dicloro: m/z 334/336/338 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,87 min, activo ante UV. Relación de monocloro;dicloro ~16:1 por LC-UV.

La mezcla que contiene 4-(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-(4,5-dicloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y succinimida (0,495 g) se disolvió en DCM (5 mL), se trató con TFA (5 mL) se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló de

forma azeotrópica con tolueno (x2) para proporcionar la mezcla en bruto del **Intermedio 20**, trifluoroacetato de 4-(5-cloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina y el **Intermedio 21**, trifluoroacetato de 4-(4,5-dicloro-1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina mezclado con succinimida. Se asume un rendimiento cuantitativo. Se utilizó sin purificación adicional. Los datos para los compuestos del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación de los Intermedios 22 y 25, dibromhidrato de 4-(5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina y dibromhidrato de 4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina, respectivamente



Se disolvió 4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (0,40 g, 1,79 mmol) en MeCN (12 mL), se trató con NCS (0,360 g, 2,70 mmol) y se agitó a ta durante 5,5 h. La mezcla

de reacción se concentró en sílice ultrarrápida (~10 mL) al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å, 40 mL por min, gradiente 0 % a 5 % de Solvente A en DCM en 15 volúmenes de columna luego 5 % del Solvente A en DCM sobre 5 volúmenes de columna, donde el solvente A es 10 % de (NH_3/MeOH 7 M) en MeOH]) para proporcionar 4-(5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo y el 4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo separados, mezclados ambos con succinimida. Se disolvió cada uno con DCM, se lavó con H_2O (x3), se pasó a través de un separador de fases y se concentró al vacío para eliminar la succinimida.

4-(5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (0,12 g, 26 %), **LCMS (Método C**): m/z 258/260 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,34 min, activo ante UV.

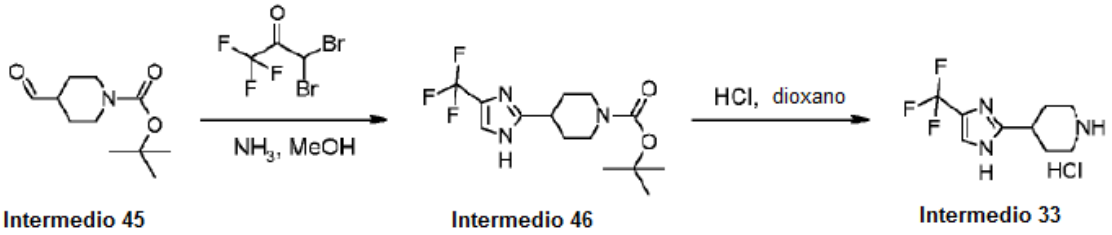
4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (0,24 g, 45 %), **LCMS (Método C)**: m/z 292/294/296 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,24 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (0,12 g, 0,47 mmol) en AcOH (2 mL), se

trató con HBr acuoso al 48 % (2 mL) y se calentó a reflujo a ~120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno (x1) y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. Se asume que es el **Intermedio 22**, sal de dibromhidrato de 4-(5-cloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina en rendimiento cuantitativo. Se utilizó inmediatamente.

Se disolvió 4-(4,5-dicloro-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo (0,24 g, 0,82 mmol) en AcOH (2 mL), se trató con HBr acuoso al 48 % (2 mL) y se calentó ~120 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno (x1) y se concentró al vacío para proporcionar un sólido. Se asume que es el **Intermedio 25**, dibromhidrato de 4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)piperidina en rendimiento cuantitativo. Se utilizó inmediatamente. Los datos para los compuestos del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 46, 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y el Intermedio 33, 4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il]piperidina



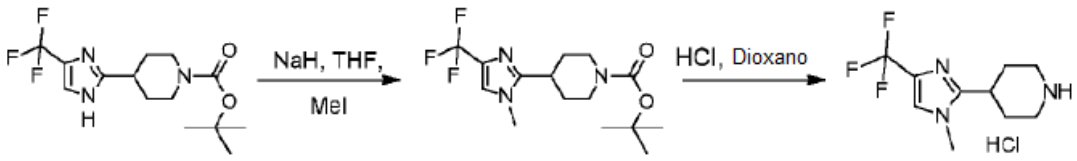
Intermedio 45 Intermedio 46 Intermedio 33

Se disolvió 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 9,4 mmol) en MeOH (10 mL) y luego se agregó amoníaco metanólico 7 M, enfriado a 0 ºC durante 30 minutos, seguido por la adición, en partes, de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ono (5,07 g, 18,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 2 h, los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se dividió entre H_2O (80 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se retiró el solvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (alúmina básica activada a 0,5 % de MeOH en DCM) para proporcionar el **Intermedio 46**, 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 60 %) como un sólido blanco.

Los datos para el compuesto del subtítulo se encuentran en la Tabla 2.

Se disolvió 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,13 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y luego se agregó, gota a gota, HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 3 M, solu.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 30 ºC durante 16 h, los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante la trituración con dietiléter (3x5 mL) para proporcionar el **Intermedio 33**, clorhidrato de 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (650 mg, 95 %) como un sólido blanco. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 37, sal de clorhidrato de 4-[1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il]piperidina



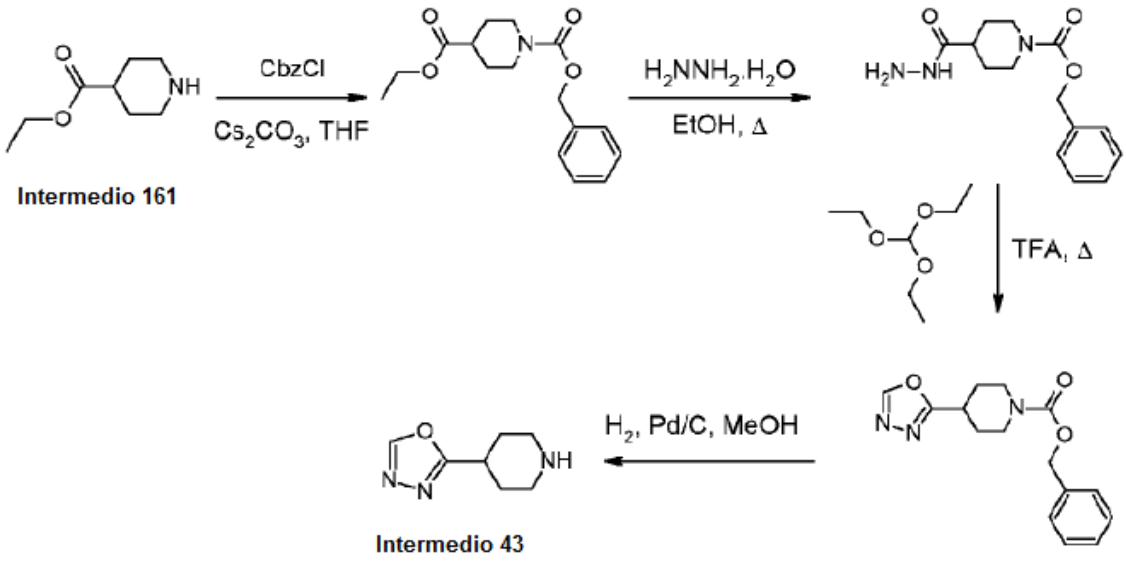
Intermedio 46 Intermedio 37

Se disolvió 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxiato de terc-butilo (200 mg, 0,63 mmol) en THF (5 ml) e hidruro de sodio al 60 % (74 mg, 1,88 mmol) agregado a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, luego se agregó yoduro de metilo (0,06

mL, 0,96 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (60 mL) y EtOAc (45 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 45 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de mesh: 60-120, 0 % a 2,0 % a 3,5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-(1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 91 %) como una goma amarilla. LCMS (Método F): m/z 334 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,31 min, activo ante UV. Se disolvió 4-(1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) y luego se agregó, gota a gota, HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 4 M., solu.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 30 ºC durante 16 h, los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante la trituración con dietiléter (3 x 5 mL) para proporcionar el **Intermedio 37**, sal de clorhidrato de 4-[1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina (140 mg, 86,8 %) como un sólido blanco. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 43, 4-

(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina



Se disolvió piperidina-4-carboxilato de etilo (3,0 g, 19,1 mmol) en THF (15 mL) y se agregó Cs_2CO_3 (7,4 g, 22,9 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 - 5 ºC durante 10 minutos, luego se agregó cloroformato de bencilo (3,2 g, 19,1 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (100 mL) y EtOAc (200 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se retiró el solvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de mesh: 60-120, 0 % a 10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-etil piperidina-1,4-dicarboxilato de 1-bencilo (4,2 g, 76,4 %) como un sólido amarillo.

LCMS (Método F): m/z 292 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,35 min, activo ante UV.

Se disolvió piperidina-1,4-dicarboxilato de 4-etilo de 1-bencilo (4,2 g, 14,43 mmol) en EtOH (10 mL), se agregó monohidrato de hidrazina (10 mL, 5,41 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 90 ºC durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío y el producto en bruto se trituró con pentano y hexano para proporcionar 4-(hidrazinilcarbonil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (3,8 g, 95 %) como un sólido blanco.

LCMS (Método H): m/z 278 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,76 min, activo ante UV.

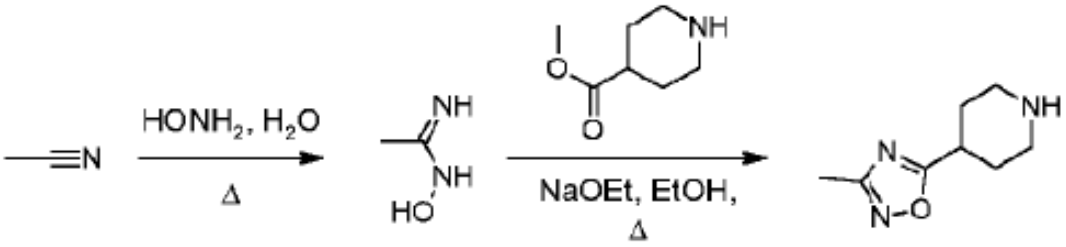
Se disolvió 4-(hidrazinilcarbonil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,5 g, 1,79 mmol) en trietilortoformiato (8 mL) y luego se agregó TFA (0,1 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (50 mL) y EtOAc (100 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se retiró al vacío. Se purificó el residuo mediante

cromatografía en columna (sílice normal, tamaño de mesh: 60-120, 50 % a 60 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,19 g, 38 %) como un sólido amarillo.

LCMS (Método H): m/z 288 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,03 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,15 g, 0,52 mmol) en MeOH (10 mL). Se agregó catalizador de Pd sobre carbono al 10 % seco (20 mg) y la mezcla de reacción se purgó con gas H_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h en una atmósfera de H_2. La masa de reacción se filtró a través de Celite y el solvente se retiró al vacío para proporcionar el **Intermedio 43**, 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina (0,078 g, 99 %) como una goma incolora. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 44, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina



Intermedio 44

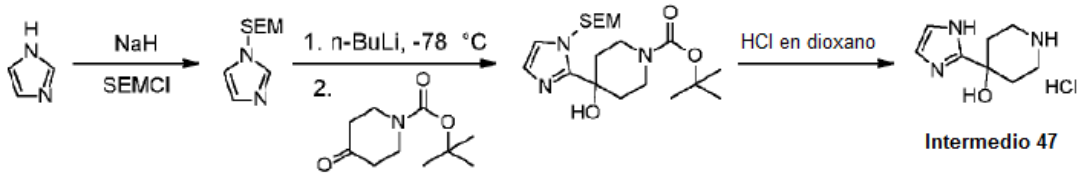
Se calentaron acetonitrilo (40,0 mL) y 50 % de hidroxilamina en agua (4,20 mL) a reflujo a 90 ºC durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se filtró. El residuo se secó para proporcionar (Z)-N-hidroxietanimidamida (2,1 g, >100 %) como un sólido cristalino blanco.

LCMS (Método H): m/z 74 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,86 min, inactivo ante UV.

Se disolvieron (Z)-N-hidroxietanimidamida (0,50 g, 6,75 mmol) y piprindina-4-carboxilato de metilo (1,17 g, 7,42 mmol) en etanol (20 mL). Se agregó una solución de etóxido de sodio al 21 % en etanol (0,92 mL, 13,4 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a ta y luego a 100 ºC durante 16 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de fase normal, 0 a 12 % de metanol en DCM) para proporcionar el **Intermedio 44**, 4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina

(380 mg, 34 %) como una goma amarilla. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 47, clorhidrato de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-4-ol



Intermedio 160

Intermedio 47

Se disolvió 1H-imidazol (8,0 g, 117,5 mmol) en DMF (100 mL), se agregó hidruro de sodio (4,7 g, 117,5 mmol, 60 % en aceite) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se agregó cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (20,5 g, 123,38 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a ta, luego de la adición la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (1000 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 500 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de fase normal, 0 a 1 % de metanol en DCM) para proporcionar 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (16,2 g, 68,6 %) como una goma verde claro.

LCMS (Método F): m/z 199 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,73 min, activo ante UV.

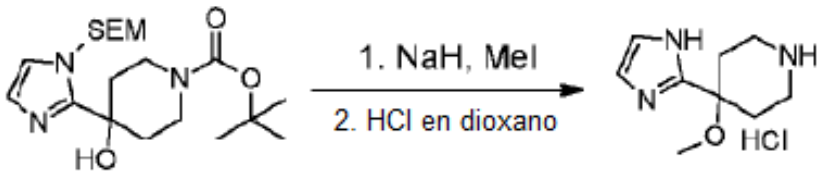
Se disolvió 1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol (5,0 g, 25,0 mmol) en THF (50 mL) y se enfrió hasta -78 ºC. Se agregó n-BuLi (19,0 mL, 30 mmol, 1,6 M en hexano) gota a gota a -78 ºC, la mezcla de reacción se agitó luego a -78 ºC durante 1 h. Se agregó una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,53 g, 27 mmol) en THF (10 mL) gota a gota a -78 ºC a la mezcla de reacción La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl saturada (100 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL), se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de fase normal, 0 a 20 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-hidroxi-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (8 g, 80,0 %) como una goma amarilla clara.

LCMS (Método F): m/z 398 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,16 min, activo ante

UV.

4-hidroxi-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 5,0 mmol) en HCl de 4M en 1,4-dioxano (20 mL), la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se trituró con acetona (3 x 20 mL) para proporcionar el **Intermedio 47**, 4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-4-ol (0,5 g, 60,2 %) como una goma marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 48, sal de clorhidrato de 4-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metoxipiperidina



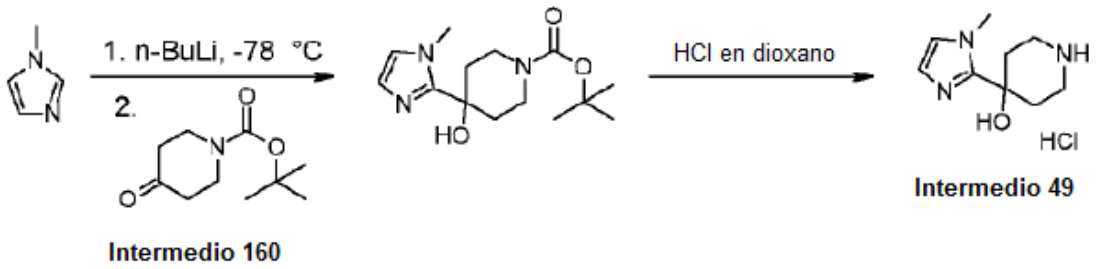
Intermedio 48

4-hidroxi-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato (2,0 g, 5,0 mmol) se disolvió en DMF (20 mL). Se enfrió la solución hasta 0 ºC en N_2 y se agregó NaH (0,24 g, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 30 min luego se agregó el yoduro de metilo (1,07 g, 7,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

ta durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre agua (50 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (fase normal, sílice 60-120 mesh, 0 a 10 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-metoxi-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 75,0 %) como una goma amarilla.

Se disolvió 4-metoxi-4-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,6 mmol) en HCl de 4M en 1,4-dioxano (20 mL), la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se trituró con acetona (3 x 20 mL) para proporcionar el **Intermedio 48**, 4-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metoxipiperidina (0,5 g, 76,0 %) como un sólido marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 49, sal de clorhidrato de 4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-4-ol



Intermedio 160 Intermedio 49

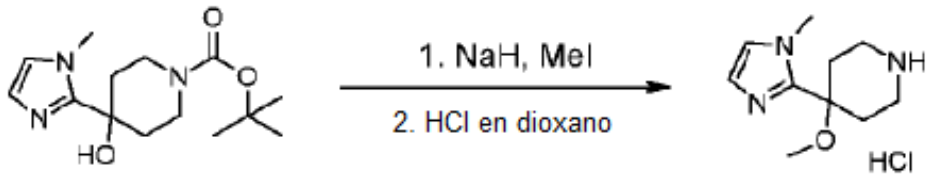
Se disolvió metilimidazol (6,0 g, 73,0 mmol) en THF (100 mL) a ta y la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 ºC en nitrógeno, se agregó lentamente n-Buli en hexano (45,4 mL, 73,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 40 ºC y se agitó durante 4 h, luego se enfrió hasta -78 ºC. Se agregó 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (14,56 g, 73,0 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 40 ºC y se agitó durante 10 h, luego se inactivó con agua (50 mL). La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (200 mL) y EtOAc (150 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron (Na_2SO_4). Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se lavó con metanol para proporcionar 4-hidroxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (14,0 g, 68,1 %) como un sólido que se utilizó en bruto en la reacción posterior.

LCMS (Método F): m/z 282 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,05 min, activo ante

UV.

Se disolvió 4-hidroxi-4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,5 g, 1,7 mmol) en 1,4 dioxano (30 mL) a ta y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC en nitrógeno, se agregó lentamente HCl en dioxano (15 mL, sol. 4 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó mediante trituración a partir de pentano (10 mL) y dietiléter (10 mL) para proporcionar el **Intermedio 49**, 4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-4-ol (0,2 g, 62,5 %) como un sólido marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 50, sal de clorhidrato de 4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina



Intermedio 50

Se disolvió 4-hidroxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 10,6 mmol) en DMF

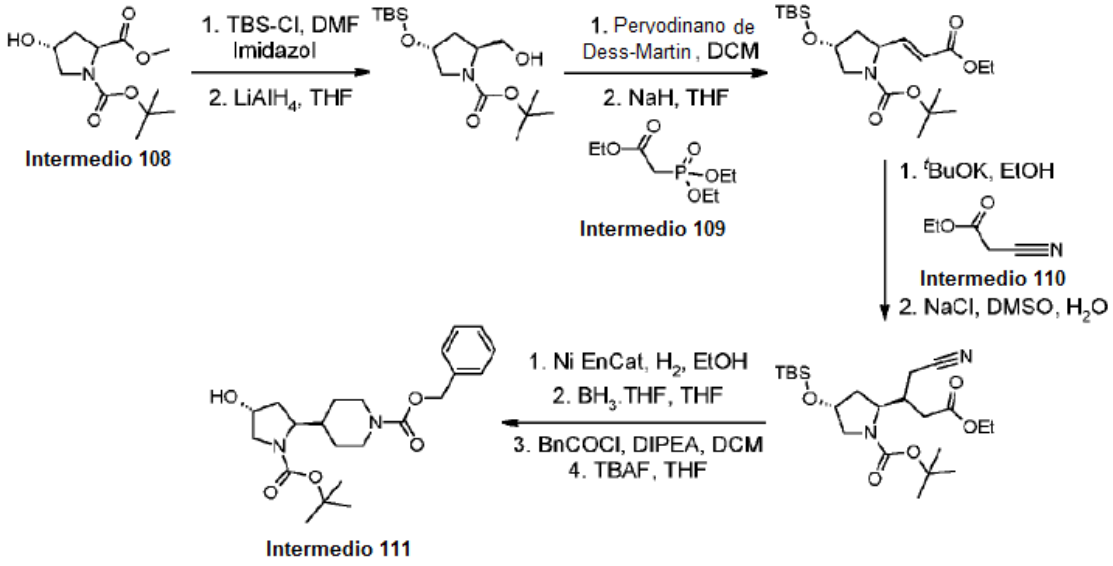
(50 mL) a ta y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC en nitrógeno, se agregó NaH (0,64 g, 16,0 mmol, 60 % de dispersión en aceite). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 h y luego se agregó, gota a gota, metilyoduro (1,8 g, 128 mmol). La mezcla de reacción se calentó ta y se agitó durante 10 h, luego se inactivó con agua (50 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL) y las capas orgánicas se combinaron y secaron (Na_2SO_4). Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, sílice, 60-120 mesh, gradiente 0 % a 50 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 41,3 %) como un sólido amarillo pálido.

LCMS (Método F): m/z 296 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,36 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 3,3 mmol) en 1,4 dioxano (30 mL) a ta y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC en nitrógeno, se agregó lentamente HCl en dioxano (15 mL, sol. 4 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h, los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se purificó

mediante trituración a partir de pentano (10 mL) y dietiléter (10 mL) para proporcionar el **Intermedio 50**, 4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina (0,80 g, 94,1 %) como un sólido blancuzco. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 111, 4-[(2*S*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo



Se disolvieron éster de metilo de ácido pirrolidina-2-carboxílico de (2*S*,4*R*)-1-Boc-4-hidroxi (25 g, 101,93 mmol) e imidazol 34,687 g, 509,5 mmol) en DMF (100 mL) y la reacción se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó luego cloruro de terc-butildimetilsililo (36,86 g, 244,56 mmol), la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 18 h. Los volátiles se

retiraron en un rotavapor y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (250 mL). La mezcla se lavó con H_2O (2 x 250 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (250 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NH_4Cl_{(ac.)}$ (250 mL) saturado y salmuera (250 mL) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar éster de metilo de ácido éter-pirrolidina-2-carboxílico de (2*S*,4*R*)-1-Boc-4-terc-butildimetilsililo (35,812 g, 99 %).

LCMS (Método D): m/z 260 $(M+H\text{-}Boc)^+$ (ES^+), at 2,64 min, inactivo ante UV.

Se disolvió éster de metilo de ácido éter-pirrolidina-2-carboxílico de (2*S*,4*R*)-1-Boc-4-terc-butildimetilsililo (42,7 g, 118,76 mmol) en THF (100 mL) y la reacción se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó luego hidruro de litio y aluminio (120 mL de una solución 1,0 M en THF, 120,0 mmol) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La reacción se inactivó con H_2O (4,5 mL), una solución de NaOH al 15 % (4,5 mL) y H_2O (13,5 mL) y se filtró a través de un tapón de celite. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar (2*S*,4*R*)-1-Boc-4-terc-butildimetilsilil éter-pirrolidina-2-hidroximetilo (30,320 g, 77 %).

LCMS (Método D): m/z 232 $(M+H\text{-}Boc)^+$ (ES^+), a 2,00 min, inactivo ante UV.

Se disolvió metilo de éter-pirrolidina-2-hidroxi de (2*S*,4*R*)-1-Boc-4-terc-butildimetilsililo (10,050 g, 30,362 mmol) en DCM (100 mL) y se agregó peryodinano de Dess-Martin (15,371 g, 36,253 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 2 horas, luego se retiraron los volátiles en un rotavapor y el producto en bruto se cargó directamente en una columna SNAP Biotage (100 g) para purificación (10 % a 50 % de EtOAc en gradiente de n-hexano) lo que proporcionó éter-pirrolidina-2-carbaldeído de (2*S*,4*R*)-1-Boc-4-terc-butildimetilsililo (2,150 g, 22 %).

A una suspensión de hidruro de sodio (135 mg de 60 % de una suspensión en aceite, 3,338 mmol) en THF (8 mL) a 0 ºC se le agregó acetato de trietilfosfono (0,665 mL, 3,338 mmol). Luego de 10 minutos, se agregó éter-pirrolidina-2-carbaldehído de (2*S*,4*R*)-1-Boc-4-terc-butildimetilsililo (1,002 g, 3,034 mmol) en THF (2 mL) y la reacción se agitó a 0 ºC durante 30 minutos. Los volátiles se retiraron en rotavapor y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL). La mezcla se lavó con H_2O (2 x 20 mL), las capas acuosas

combinadas se lavaron con DCM (20 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL) y se pasaron a través de un separador de fase Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla en bruto se cargó en una columna Biotage SNAP (100 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 30 % de EtOAc en hexano) lo que proporcionó (2*S*,4*R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]pirrolidina-1-carboxilato como un aceite incoloro (545 mg, 45 %).

LCMS (Método D): m/z 300 $(M+H\text{-}Boc)^+$ (ES^+), a 2,85 min, inactivo ante UV.

A una solución de terc-butóxido de potasio (421 mg, 3,753 mmol) y cianoacetato de etilo (0,399 mL, 3,753 mmol) en EtOH (5 mL) se le agregó (2*S*,4*R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-[(1E)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,251 mmol) y la reacción se agitó a 78 ºC durante 18 h. Se agregó AcOH (0,200 mL) y los volátiles se retiraron en un rotavapor. La mezcla de reacción de diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con H_2O (2 x 50 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se pasaron a través de un

separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla en bruto se cargó en una columna Biotage SNAP (100 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 30 % de EtOAc en hexano) lo que proporcionó 3-[(4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-2-il]-2-cianopentanedioato de dietilo como un aceite amarillo (567 mg, 89 %).

A una solución de cloruro de sodio (71 mg, 1,212 mmol) y DMSO (0,040 mL, 2,204 mmol) en H_2O (3 mL) se le agregó 3-[(4*R*)-1-(tert-butoxicarbonil)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-2-il]-2-cianopentanodioato de dietilo (555 mg, 1,102 mmol) y la reacción se agitó a 145 ºC durante 2 h. Se agregó agua helada (50 mL) seguido por EtOAc (50 mL) y la capa orgánica se lavó con H_2O (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se pasó a través de un separador de fase Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla en bruto se cargó en una columna Biotage SNAP (50g) y se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 30 % de EtOAc en hexano) lo que proporcionó (4*R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-ciano-4-etoxi-4-oxobutan-2-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (351 mg, 72 %).

LCMS (Método D): m/z 341 $(M+H-Boc)^+$ (ES+), a 2,77 min, inactivo ante UV.

A un matraz que contiene NiEnCat™ (65 g de cuentas húmedas, ~0,25 equiv.) se le agregó (4*R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-ciano-4-etoxi-4-oxobutan-2-il) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,700 g, 19,7 mmol) en EtOH (75 mL) y la reacción se agitó a 78 ºC en una atmósfera de un globo de hidrógeno durante 96 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celite y los volátiles se retiraron al vacío, la mezcla en bruto se cargó en una columna Biotage SNAP (340 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (2,5 a 10 % de MeOH en DCM) lo que proporciona (4*R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-oxopiperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (4,665 g, 59 %).

LCMS (Método D): m/z 399 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,90 min, inactivo ante UV.

A una solución de (4*R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(2-oxopiperidin-4-il)pirrolidina-
carboxilato de terc-butilo (1,850 g, 4,648 mmol) en THF

(30 mL) se le agregó borano:tetrahidrofurano (9,3 mL de una solución 1,0 M en THF, 9,300 mmol) a 0 ºC y la reacción se agitó a 60 ºC durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta ta y se inactivó con MeOH (10 mL) y los volátiles se retiraron en un rotavapor. La mezcla de reacción de diluyó con DCM (100 mL) y NaOH $_{(ac.)}$ 1 M (2 x 100 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (100 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL) y se pasaron a través de un separador de fase Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío lo que proporcionó (2*S*,4*R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (1,830 g, > 99 %).

LCMS (Método D): m/z 285 $(M+H-Boc)^+$ (ES+), a 3,00 min, inactivo ante UV.

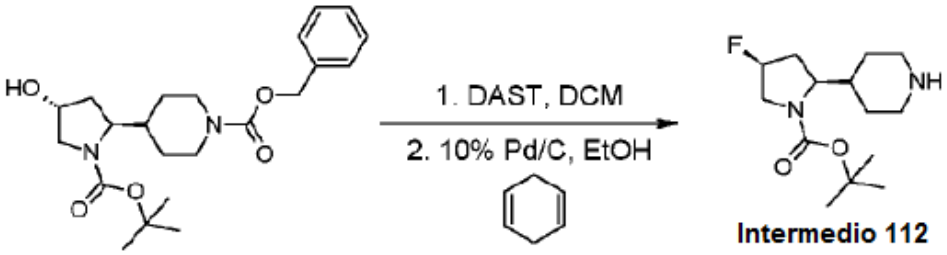
A una solución de (2S,4R)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,830 g, 4,766 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó diisopropiletilamina (1,814 mL, 10,484 mmol) y cloroformiato de bencilo (0,816 mL, 5,719 mmol) a 0 ºC. La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con NaOH $_{(ac.)}$ 1

M (2 x 100 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (100 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL) y se pasaron a través de un separador de fase Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla en bruto se cargó en una columna Biotage SNAP (100 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (10 a 40% de EtOAc en hexano) lo que proporcionó 4-[(2*S*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo como un aceite incoloro (700 mg, 28 %).

A una solución de 4-[(2*S*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}pirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,780 g, 1,504 mmol) en THF (5 mL) se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1,800 mL de una solución de THF 1,0 M, 1,800 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se lavó con H_2O (2 x 100 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (100 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 mL) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío lo que proporcionó el **Intermedio 111**, 4-[(2*S*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo, como un aceite

incoloro (500 mg, 82 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 112, (2*S*,4*S*)-4-fluoro-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



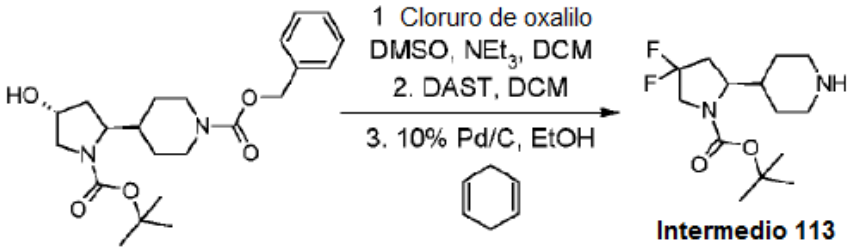
Intermedio 111 Intermedio 112

Se disolvió 4-[(2*S*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,247 mmol) en DCM (1 mL) a -40 ºC y se agregó DAST (0,049 mL, 0,371 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción de diluyó con DCM (25 mL) y $NaHCO_{3\ (ac.)}$ saturado (2 x 25 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (25 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar 4-[(2*S*,4*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,090 g, 90 %).

LCMS (Método D): m/z 307 $(M+H\text{-}Boc)^+$ (ES^+), a 2,31 min, inactivo ante UV.

A una solución de 4-[(2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,090 g, 0,221 mmol) disuelto en EtOH (2 mL) se le agregó Pd/C al 10 % (10 mg) y 1,4 ciclohexadieno (0,147 mL, 1,530 mmol) y la reacción se agitó a 70 ºC durante 1 h. La reacción se filtró a través de un tapón de celite y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el **Intermedio 112**, (2S,4S)-4-fluoro-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 92 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 113, (2*S*)-4,4-difluoro-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 111 Intermedio 113

Se disolvió cloruro de oxalilo (0,065 mL, 0,741 mmol) en DCM (1 mL) a -78 ºC y se agregó DMSO (0,100 mL). Luego de 5 minutos a -78 ºC, se agregó 4-[(2*S*,4*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,494 mmol) en DCM (2 mL) seguido por treitilamina (0,345 mL, 2,47 mmol) luego de 5 minutos adicionales a -78 ºC. La reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción de diluyó con DCM (25 mL) y $NaHCO_{3(ac.)}$ (2 x 25 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (25 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar 4-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,170 g, 85 %).

LCMS (Método D): m/z 303 $(M+H\text{-}Boc)^+$ (ES+), a 2,15 min, inactivo ante UV.

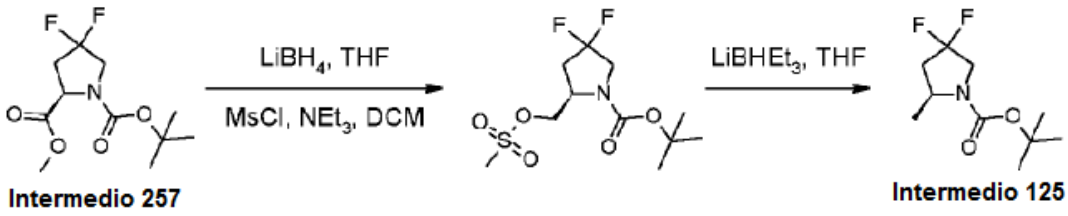
Se disolvió 4-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (170 mg, 0,422 mmol) en DCM (1 mL) a -78 ºC y se agregó DAST (0,167 mL, 1,267 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción de diluyó con DCM

(25 mL) y $NaHCO_{3\ (ac.)}$ saturado (2 x 25 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (25 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL) y se pasaron a través de un separador de fase Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar 4-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,070 g, 39 %).

LCMS (Método D): m/z 325 $(M+H\text{-}Boc)^+$ (ES+), a 2,41 min, inactivo ante UV.

A una solución de 4-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,067 g, 0,158 mmol) disuelta en EtOH (2 mL) se le agregó Pd/C al 10 % (10 mg) y ciclohexadieno (0,105 mL, 1,105 mmol) y la reacción se agitó a 70 ºC durante 1 h. La reacción se filtró a través de un tapón celite y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el **Intermedio 113**, (2S)-4,4-difluoro-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 65 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 125, (2S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 257 Intermedio 125

A (2*R*)-4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-terc-butilo (2 g, 7,5 mmol) en THF (20 mL) se le agregó una solución de borohidruro de litio en THF (2,0 M, 7,5 mL, 15 mmol) a 0 ºC y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición en partes de $NaHCO_3$ saturado acuoso y una vez que la efervescencia finalizó, la mezcla se concentró para retirar THF. La mezcla acuosa se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM (x2), las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar (2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo (1,98 g, > 100 %) en bruto como un aceite.

LCMS (Método C): m/z 260 $(M+Na)^+$ (ES^+), a 1,09 min, inactivo ante UV.

A una solución de (2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,2 mmol) en DCM (10 mL) y trietilamina (1,5 mL, 11 mmol) a

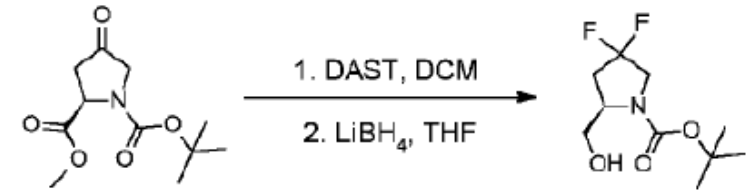
0 ºC se le agregó MsCl (0,42 mL, 5,4 mmol) en partes. La mezcla se agitó a 0 ºC durante 100 min, luego se dividió entre $NaHCO_3$ saturado acuoso helado y DCM (x2) helado, las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar el (2R)-4,4-difluoro-2-{[(metilsulfonil)oxi]metil}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,55 g, > 100 %) en bruto como un aceite.

LCMS (Método C): m/z 338 $(M+Na)^+$ (ES^+), a 1,28 min, inactivo ante UV.

A una solución de (2R)-4,4-difluoro-2-{[(metilsulfonil)oxi]metil}pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,55 g, 4,9 mmol) en THF (15 mL) a 0 ºC se le agregó una solución de $LiBHEt_3$ en THF (1,0 M, 9,8 mL, 9,8 mmol) en partes, durante 10 min. La mezcla se agitó durante 3 días, lo que permitió que el baño refrigerante perdiera temperatura. La mezcla de enfrió nuevamente hasta 0 ºC, se inactivó mediante la adición de H_2O, luego se concentró para retirar el THF. La mezcla acuosa se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM (x2), las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar el **Intermedio 125** en bruto, (2S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,89 g, 82 %)

como un aceite. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 126, (2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



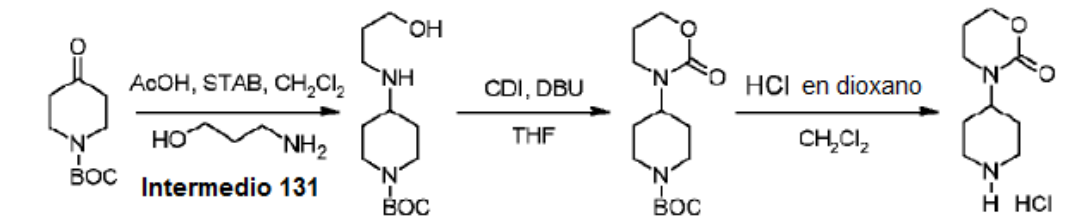
Intermedio 121 Intermedio 126

Se disolvió 4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de (R)-1-terc-butilo (1,00 g, 4,111 mmol) en DCM (10 mL) a -78 ºC y se le agregó DAST (1,629 mL, 12,332 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción de diluyó con DCM (100 mL) y $NaHCO_{3\ (ac.)}$ saturado (2 x 100 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (100 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL) y se pasaron a través de un separador de fase Biotage. El solvente se retiró al vacío para proporcionar el un aceite anaranjado (0,957 g, 90 %).

A 4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de (R)-1-terc-butilo (500 mg, 1,885 mmol) en THF (5 mL) se le

agregó borohidruro de litio como una solución 2,0 M en THF (1,90 mL, 3,80 mmol) a 0 ºC y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 1 h. Los solventes se retiraron al vacío y la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con $NaHCO_{3\ (ac.)}$ saturado (2 x 50 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (50 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío lo que proporcionó el **Intermedio 126**, (2R)-4,4-difluoro-2- (hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (452 mg, 92 %).

Procedimiento para la preparación del Intermedio 132, clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1,3-oxazinan-2-ona



Intermedio 160 **Intermedio 132**

Se mezclaron 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,796 g, 4,00 mmol) y 3-aminopropan-1-ol (0,330 g, 4,4 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a ta, se le agregó AcOH (0,68 mL, 12,0 mmol) y se agitó durante 3 h. Se agregó STAB (2,34 g, 10,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a ta durante la

noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat ac.). Se extrajeron (40 mL) con CH_2Cl_2 (4 x 45 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se retiraron al vacío para proporcionar 4-[(3-hidroxipropil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,03 g, 4,00 mmol) el cual se utilizó sin purificación.

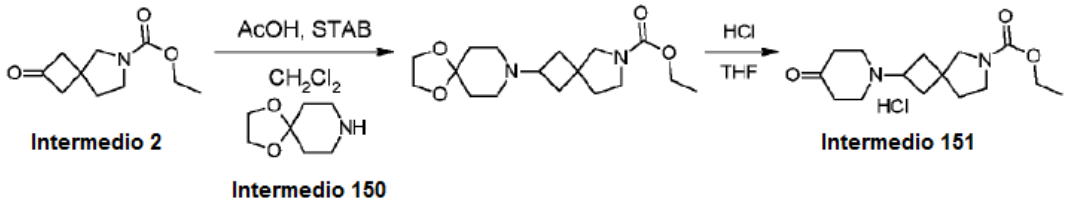
LCMS (Método B): m/z 259 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,24 min, inactivo ante UV.

Se disolvieron 4-[(3-hidroxipropil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,03 g, 4,00 mmol), CDI (1,36 g, 8,4 mmol) y DBU (0,24 mL, 1,60 mmol) en THF (40 mL), la mezcla se calentó hasta reflujo y se mantuvo durante 72 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para proporcionar 4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,60 g, 53 %) como un aceite incoloro.

LCMS (Método B): m/z 307 $(M+Na)^+$ (ES+), a 0,16 min, inactivo ante UV.

Se disolvió 4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,60 g, 2,11 mmol) en CH_2Cl_2 (21 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,64 mL, 10,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) y se secó para proporcionar el **Intermedio 132**, clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1,3-oxazinan-2-ona (0,352 g, 76 %) como un sólido incoloro. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 151, clorhidrato de 2-(4-oxopiperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



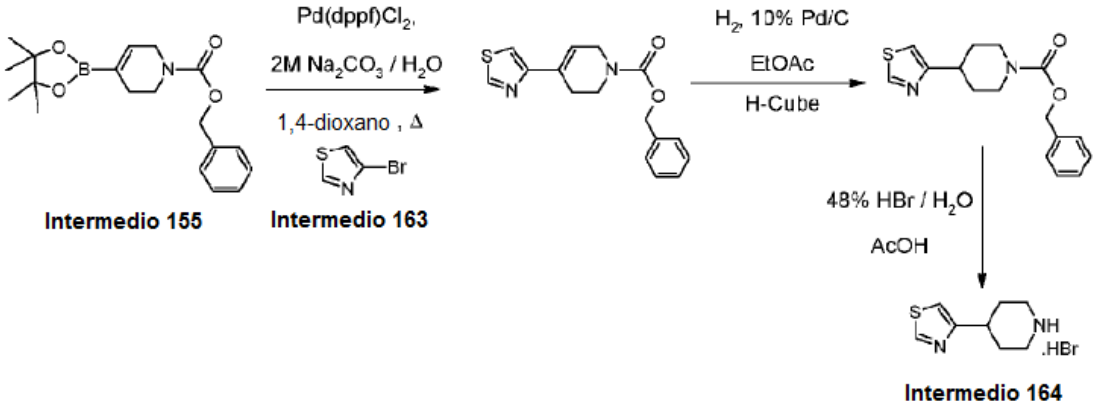
Se mezclaron 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,985 g, 5,00 mmol) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (0,715 g, 5,00 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) a ta, se le agregó AcOH (0,31 mL, 5,50 mmol) y se agitó durante 3 h. Se agregó STAB (2,65 g, 12,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en

nitrógeno a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat. ac.). Se extrajeron (40 mL) con CH_2Cl_2 (4 x 45 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se retiraron al vacío para proporcionar 2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en bruto como una mezcla de diastereómeros que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS (Método D): m/z 325 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,11 min y 1,16 min, inactivo ante UV.

Se disolvió 2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en bruto (1,62 g, 5,00 mmol) en THF (10 mL), agua (10 mL) y se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 mL) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se tritió a partir de Et_2O para proporcionar el **Intermedio 151**, clorhidrato de 2-(4-oxopiperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,30 g, 82 %) como un sólido incoloro. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 164, bromhidrato de 4-(1,3-tiazol-4-il)piperidina



Intermedio 155 Intermedio 163 Intermedio 164

Una solución de carbonato de sodio acuoso (2 M) y 1,4-dioxano se desgasificó mediante el pasaje de una corriente de nitrógeno a través de un tubo de vidrio fritado en los líquidos durante 15 minutos. Se colocaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (250 mg, 0,73 mmol), 4-bromo-1,3-tiazol (119 mg, 0,73 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (32 mg, 0,044 mmol), una solución de carbonato de sodio acuoso desgasificado (2M, 1,1 mL, 2,2 mmol) y 1,4-dioxano desgasificado (3 mL) en un tubo purgado con nitrógeno, sellado y calentado a presión a 90 ºC durante 2,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con H_2O y se extrajo EtOAc. La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró en sílice ultrarrápida (15 mL). El polvo

resultante se purificó mediante cromatografía de columna (fase normal, cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å], 40 mL por min, Et_2O al 65 % en isohexano isocrático) para proporcionar 4-(1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de bencilo (173 mg, 79 %).

LCMS (Método C): m/z 301 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,46 min, activo ante UV.

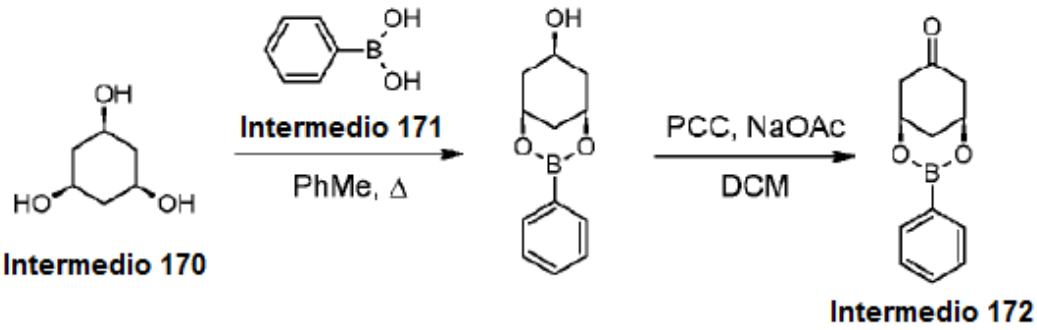
Una solución de 4-(1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo (150 mg, 0,50 mmol) en EtOAc (10 mL) se hidrogenó en un catalizador de paladio sobre carbono al 10 % a una presión de 100 bar y a 50 ºC a una velocidad de flujo de 1 mL/min mediante el uso de un aparato H-Cube. La solución se concentró para proporcionar 4-(1,3-tiazol-4-il)piperidina-1-carboxilato (143 mg, 95 %).

LCMS (Método A): m/z 303 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,92 min, activo ante UV.

Se agitó una solución 4-(1,3-tiazol-4-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (127 mg, 0,42 mmol) en AcOH (1 mL) y HBr acuoso al 48 % (1 mL) a TA durante la noche. La mezcla se concentró luego y el residuo se destiló de forma azeotrópica

con tolueno para proporcionar el **Intermedio 164** bromihdrato de 4-(1,3-tiazol-4-il)piperidina (160 mg, >100 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

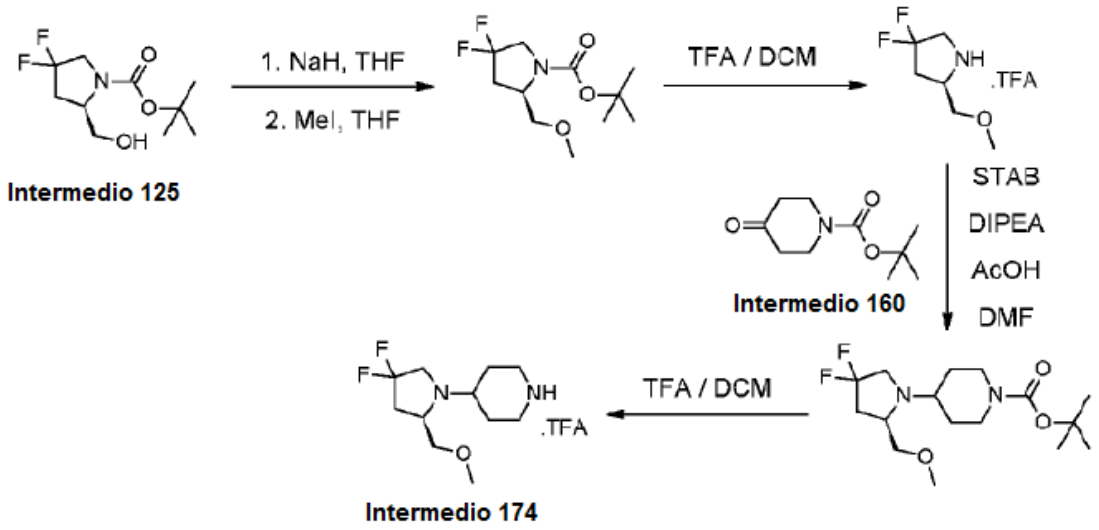
Procedimiento para la preparación del Intermedio 172, (1*R*,5*S*)-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona



Se disolvieron (1S,3S,5S)-ciclohexano-1,3,5-triol (1,0 g, 6,0 mmol) y ácido fenilborónico (0,72 g, 6,0 mmol) en tolueno (35 mL) y se calentaron a reflujo a 120 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar (1R,5S,7R)-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (1,43 g, 87 %) como un sólido, que se utilizó inmediatamente. Se disolvió (1R,5S,7R)-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.3.1]nonan-7-ol (1,4g, 6,4 mmol) se disolvió en DCM (50 mL). Se agregaron acetato de sodio (1,31 g, 16 mmol) y clorocromato de piridinio (12,9 g, 11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró para proporcionar el

producto en bruto que fue recristalizado a partir de DCM:hexano (1:4) para proporcionar el **Intermedio 172**, (1R,5S)-3-fenil-2,4-dioxa-borabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona (0,65 g, 38 %) como un sólido. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 174, sal de trifluoroacetato de 4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidina



Intermedio 125

Intermedio 160

Intermedio 174

Una solución de (2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,63 mmol) en THF (5 mL) se enfrió en agua helada y se trató con una suspensión de hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (30 mg, 0,75 mmol). Luego, la mezcla se agitó en hielo durante 30 min a TA durante 1,5 h antes de agregar

yoduro de metilo (0,118 mL, 1,9 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla se inactivó con una gota de H_2O, luego se concentró para eliminar el THF. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM (x2), la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró para proporcionar (2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo en bruto 110 mg, 69 %) como un aceite.

LCMS (Método C): m/z 274 $(M+Na)^+$ (ES^+), a 1,35 min, inactivo ante UV.

Una solución del (2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,44 mmol) en bruto en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a TA durante 40 min, luego de diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno (x2) para proporcionar la sal de trifluoroacetato de (2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidina en bruto como un aceite (172 mg, >100 %).

LCMS (Método C): m/z 152 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,73 min, inactivo ante UV.

La sal de trifluoroacetato (2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidina (172 mg, se asumen 0,44 mmol) en bruto se disolvió en DMF (5 mL). A la solución se le agregó DIPEA (0,38 mL, 2,2 mmol), AcOH (0,038 mL, 0,66 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,087 g, 0,44 mmol) y STAB (0,278 g, 1,3 mmol) en ese orden. La mezcla se agitó a TA durante 2 días, luego se concentró para retirar el DMF. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ acuoso saturado y DCM (x2), y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró para proporcionar 4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en bruto 0,241 g, >100 %) como un aceite.

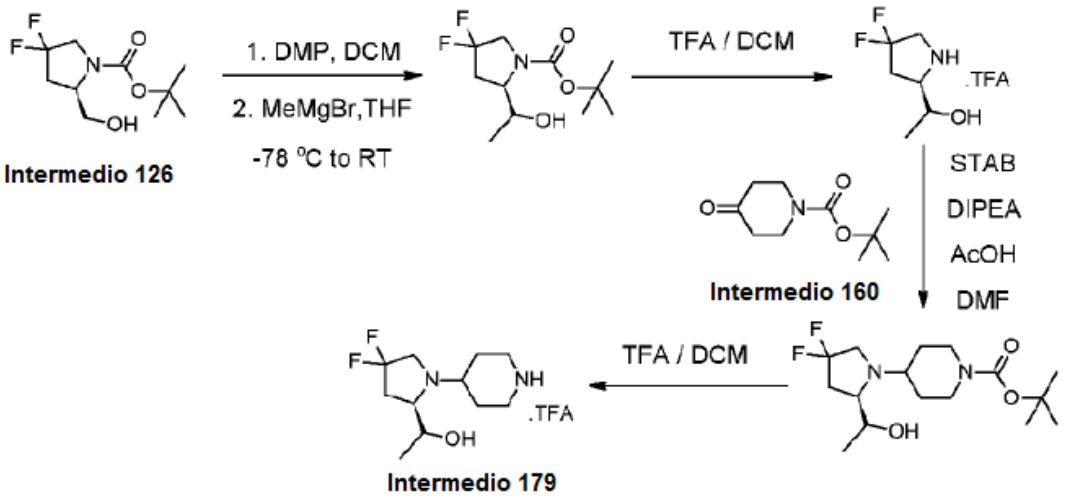
LCMS (Método C): m/z 335 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,43 min, inactivo ante UV.

Una solución del 4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxmetil)prrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,241 g, 0,44 mmol) en bruto en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a TA durante 45 min luego de diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno (x2) para proporcionar el **Intermedio 174** en bruto, sal de trifluoroacetato de 4-(2R)-4,4-difluoro-2-

(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidina como un aceite.

Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 179, sal de trifluoroacetato de 1-[(2R)-4,4-difluoro-1-(pirrolidin-4-il)piperidina-2-il]etanol



Una solución de (2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,63 mmol) en DCM (5 mL) se enfrió en agua helada y se trató con peryodinano de Dess-Martin en aceite mineral (402 mg, 0,95 mmol). El baño refrigerante se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 3. Se agregaron $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml), tiosulfato de sodio acuoso saturado (5 mL) y

EtOAc (10 mL) y la mezcla se agitó enérgicamente durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar el aldehído crudo, que se disolvió inmediatamente en THF (5 mL), se enfrió -78 ºC y se trató con bromuro de metilmanganesio en éter (3M, 0,42 mL, 1,3 mmol). La mezcla se retiró del baño refrigerante, se agitó durante 2,75 h y luego se inactivó mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se concentró para retirar el THF y luego se dividió entre Na_4Cl sat. y DCM (x2). La fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró en sílice ultrarrápida (10 mL). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å] 30 mL por min, 20 % a 50 % de EtOAc en isohexano, para proporcionar (2R)- 4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)pirrolidino-1-carboxilato de terc-butilo (0,106 g, 67 %) como un aceite.

LCMS (Método C): m/z 152 $(M\text{-}BOC+H)^+$, 196 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+), a 1,24 min, inactivo ante UV.

Se agitó una solución de (2R)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (102 mg,

0,41 mmol) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) a TA durante 30 min, luego se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno para proporcionar sal de trifluoroacetato de 1-[(2R)- 4,4-difluoropirrolidin-2-il]etanol en bruto como una goma. Se utilizó inmediatamente.

LCMS (Método C): m/z 152 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,27 min, inactivo ante UV.

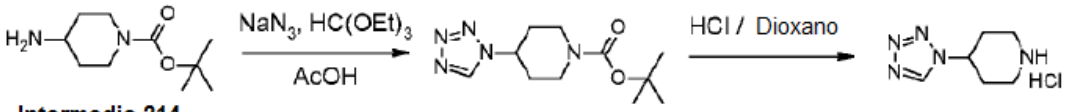
La sal de trifluroacetato de 1-[(2R)-4,4-difluoropirrolidin-2-il]etanol en bruto anterior (0,41 mmol asumidos) se disolvió en DMF (5 mL). A la solución se le agregó DIPEA (0,38 mL, 2,0 mmol), AcOH (0,035 mL, 0,61 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,081 g, 0,41 mmol) y STAB (0,258 g, 1,2 mmol) en ese orden. La mezcla se agitó a TA durante 3 días, luego se concentró para retirar el DMF. El residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno, se disolvió en MeOH y se concentró en sílice ultrarrápida (5 mL). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å], 30 mL por min, 0 a 15 % de Solvente A en DCM, donde el Solvente A es 10 % de (NH_3/MeOH 7 M) en MeOH) para proporcionar 4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-

butilo (0,301 g, > 100 %) como un aceite.

LCMS (Método C): m/z 335 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1.41 min, inactivo ante UV.

Una solución del 4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)prrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,301 g, 0,41 mmol asumidos) en DCM (2 mL) y TFA (2 mL) se agitó a TA durante 30 min luego de diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno para proporcionar el **Intermedio 179** en bruto, sal de trifluoroacetato de 1-[(2R)-4,4-difluoro-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-il]etanol como un aceite (0,553 g, >100 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 215, sal de clorhidrato de 4-(1H-tetrazol-1-il)piperidina



Intermedio 214 Intermedio 215

Se disolvió trietilortoformiato (3,5 g, 23 mmol), 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,80 g,

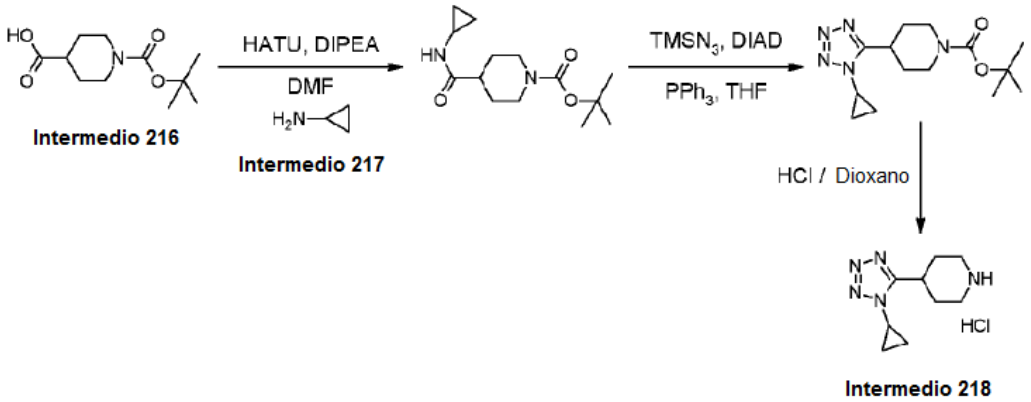
3,9 mmol) y azida de sodio (1,52 g, 23 mmol) en ácido acético (50 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC durante 6 h, luego se enfrió hasta TA. Los volátiles se retiraron mediante concentración y el residuo se dividió entre H_2O (100 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se retiró mediante concentración para proporcionar el producto en bruto, que se trituró con éter de dietilo para proporcionar 4-(1H-tetrazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,51 g, 9 %) como un sólido.

LCMS (Método F): m/z 254 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,92 min, débilmente activo ante UV.

Se disolvió 4-(1H-tetrazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,51 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL). Se agregó una solución de HCl en 1,4-dioxano (4M, 5 mL, 20 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Los solventes se retiraron mediante concentración y el residuo se purificó mediante trituración con dietiléter (3x10 mL) para proporcionar el **Intermedio 215**, clorhidrato de 4-(1H-tetrazol-1-il)piperidina (0,30 g, 97 %) como un sólido. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la

Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 218, sal de clorhidrato de 4-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)piperidina



Se disolvieron ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (2,0 g, 8,7 mmol) y ciclopropilamina (0,6 mL, 8,7 mL) en DMF (45 mL). Se agregó HATU (3,3 g, 8,7 mmol) a temperatura ambiente seguido por DIPEA (3,1 mL, 17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con (Na_2SO_4) seco y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que fue purificado mediante cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, 60-120 mesh, 0 a 35 % de EtOAC en hexanos) para proporcionar 4-(ciclopropilcarbamoil)piperidina-l-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 64 %) como un sólido.

LCMS (Método F): m/z 269 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,80 min, débilmente activo ante UV.

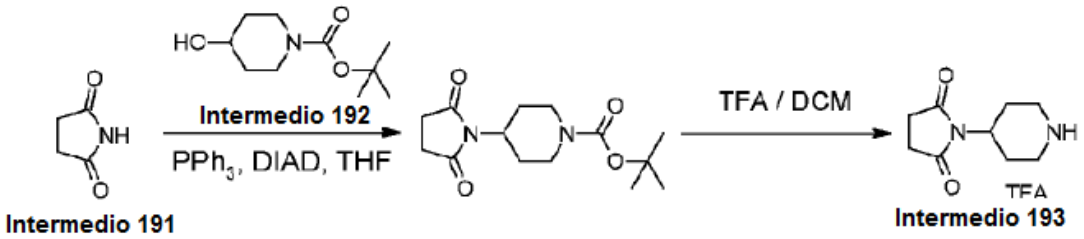
Se disolvió 4-(ciclopropilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 5,6 mmol) y trifenilfosfina (2,9 g, 11 mmol) de THF (160 mL). Se agregó DIAD (2,26 g, 11 mmol) a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó azida de trimetilsililo (1,3 g, 11 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con (Na_2SO_4) seco y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que fue purificado mediante cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, 60-120 mesh, 0 a 30 % de EtOAC en hexano) para proporcionar 4-(1-ciclopropil-1*H*-tetrazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 24 %) como un sólido.

LCMS (Método F): m/z 294 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,96 min, débilmente activo ante UV.

Se disolvió 4-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,4 mmol) en dioxano

(5 mL). Se agregó una solución de HCl en dioxano (4 M, 5 mL, 20 mmol) a 0 ºC y la mezcla de agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se retiró mediante concentración y el residuo se trituró con dietiléter (10 mL) para proporcionar el **Intermedio 218** clorhidrato de 4-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)piperidina (260 mg, 98 %) como un sólido. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 193, sal de trifluoroacetato de 1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona



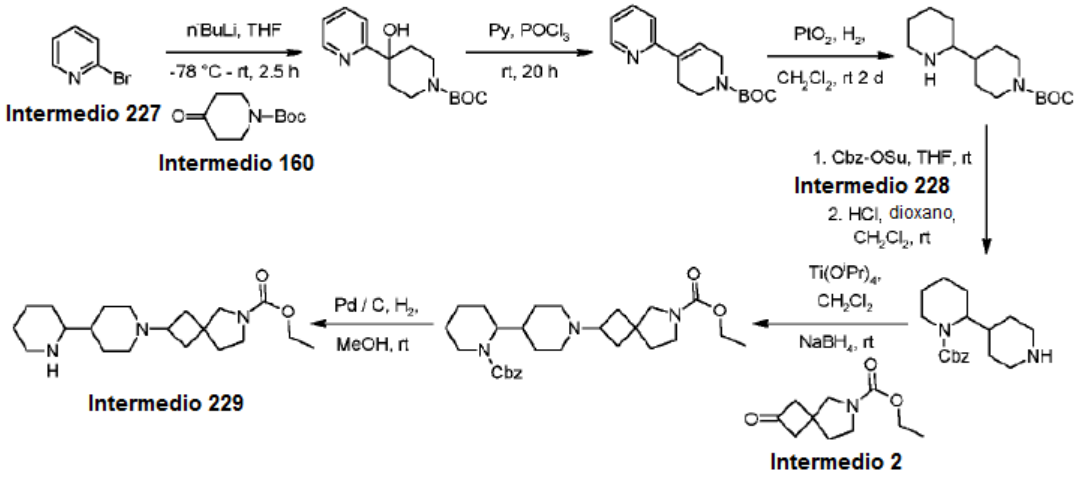
Se disolvió succinimida (0,099 g, 1,0 mmol), 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,221 g, 1,10 mmol) y trifenilfosfina (0,314 g, 1,20 mmol) en THF (5 mL), luego se trató con azodicarboxilato de diisopropilo (0,236 mL, 1,20 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en sílice ultrarrápida (5 mL). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal [cartucho Biotage SNAP

KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å] 30 mL por min, 20 % a 100 % de EtOAc en isohexano), para proporcionar 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,253 g, 90 %) como un sólido.

LCMS (Método C): m/z 305 $(M+Na)^+$ (ES^+), a 1,11 min, inactivo ante UV.

Se agitó una solución de 4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,141 g, 0,50 mmol) en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) a TA durante 30 min, luego se diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno para proporcionar el **Intermedio 193**, sal de trifluoroacetato de 1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona como una goma. Se utilizó inmediatamente. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 229, 2-([2,4'-bipiperidin]-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



A una solución de 2-bromopiridina (10,0 g, 63,3 mmol) en THF seco (60 mL) se le agregó n-BuLi (79,1 mL, 2,5 M en hexano, 126 mmol) a -78 °C. Luego de agitar a esta temperatura durante 30 min, se le agregó lentamente 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (13,8 g, 69,6 mmol) en THF (40 mL). La temperatura de reacción se llevó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego de enfriar hasta 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua helada (50 mL). Luego del retiro de los volátiles, la capa ac. se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL).

Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 0 % a 30 % de acetato de etilo en hexano] para proporcionar 4-

hidroxi-4-(piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (11,4 g, 65 %) como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 1,56 - 1,63 (m, 2H), 1,90 - 2,0 (m, 2H), 3,25 - 3,46 (m, 2H), 4,05 - 4,22 (m, 2H), 5,29 (br.s., 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,32 (d, J = 8,0, Hz, 1H), 7,73 (dt, J= 1,6, 8,4 Hz, 1H), 8,53 (d, J= 4,8 Hz, 1H).

A una solución de 4-hidroxi-4-(piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (11,4 g, 41,0 mmol) en piridina (100 mL) se le agregó $POCl_3$ (5,7 mL, 61,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Luego del retiro de la piridina al vacío, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH ac. (10 %, 30 mL) y se extrajo con cloroformo (2 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 0 % a 30 % de acetato de etilo en hexano] para proporcionar 3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 21 %) como un aceite amarillo.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 3,60 - 3,70 (m, 2H), 4,10 - 4,19 (m, 2H), 6,58-6,62 (m, 1H),

7,11 - 7,19 (m, 1H), 7,36 (d, J= 7,88 Hz, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 8,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H).

A una solución de 3',6'-dihidro-[2,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 8,84 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le agregó PtO_2 (200 mL, 0,88 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 0 % a 15 % de MeOH en DCM que tiene amoníaco al 0,1 % ac.] para proporcionar [2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 44 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,30 - 1,40 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,50 - 1,91 (m, 8H), 2,45 - 2,55 (m, 2H), 2,58 - 2,75 (m, 4H), 3,24 - 3,31 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 2H).

A una solución de [2,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato de terc-butilo (1,05 g, 3,91 mmol) en THF (5 mL) se le agregó Cbz-OSu (975 mg, 3,91 mmol) en THF (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y la capa ac. se extrajo con acetato de etilo (2

x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 0 % a 20% de acetato de etilo en hexano] para proporcionar [2,4'-bipiperidina]-1,1'-dicarboxilato de 1'-(*terc*-butilo) de 1-bencilo (840 mg, 53 %) como un aceite incoloro.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,44 (s, 9H), 1,50 - 1,63 (m, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 4H), 1,95 - 2,14 (m, 2H), 2,55 - 2,80 (m, 2H), 2,81 - 2,95 (m, 4H), 2,98 - 3,10 (m, 1 H), 3,75 - 4,24 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,34- 7,37 (m, 5H).]

A una solución de [2,4-bipiperidina]-1,1'-dicarboxilato de 1'-(terc-butilo) de 1-bencilo (840 mg, 2,1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se le agregó HCl en dioxano (10 mL, 4 M) lentamente a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (20 mL) y la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 0 % a 15 % de MeOH en DCM que tiene amoníaco al 0,1 % ac.] para proporcionar [2,4'-

bipiperidina]-1-carboxilato de bencilo (570 mg, 90 %) como un sólido pegajoso incoloro.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,35 - 1,70 (m, 6H), 1,71 - 1,98 (m, 4H), 2,46-2,63 (m, 2H), 2,68 -2,73 (m, 1H), 3,03-3,18 (m, 1H), 3,65 - 3,80 (m, 2H), 3,86-4,16 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,34- 7,37 (m, 5H).

A una solución de [2,4'-bipiperidina]-1-carboxilato de bencilo (520 mg, 1,72 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (305 mg, 1,55 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), se le agregó $Ti(O^iPr)_4$ (1,6 mL, 5,16 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 40 min. A esta mezcla de reacción se le agregó $NaBH_4$ (1,1 g, 5,16 mmol) y siguió agitándose a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante prep-HPLC (fase inversa, X BRIDGE, C-18, 19x250 mm, 5µ, gradiente 68 % a 90 % de ACN en agua que contiene NH_4OH al 0,1 %, 214 nm, TA: 7,45 min para el **Isómero 1** y 8,37 min para el **Isómero 2** para proporcionar el **Isómero 1** de 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (120 mg, 15 %) y el **Isómero 2** de 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de

etilo (160 mg, 19 %) como sólidos pegajosos incoloros.

Isómero 1:

LCMS (Método L): m/z 484 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,70 min, activo ante UV.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,10 - 1,32 (m, 6H), 1,36 - 1,95 (m, 14H), 2,00 - 2,18 (m, 2H), 2,52 - 3,05 (m, 4H), 3,20 - 3,45 (m, 4H), 3,87 - 4,18 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 5H).

Isómero 2:

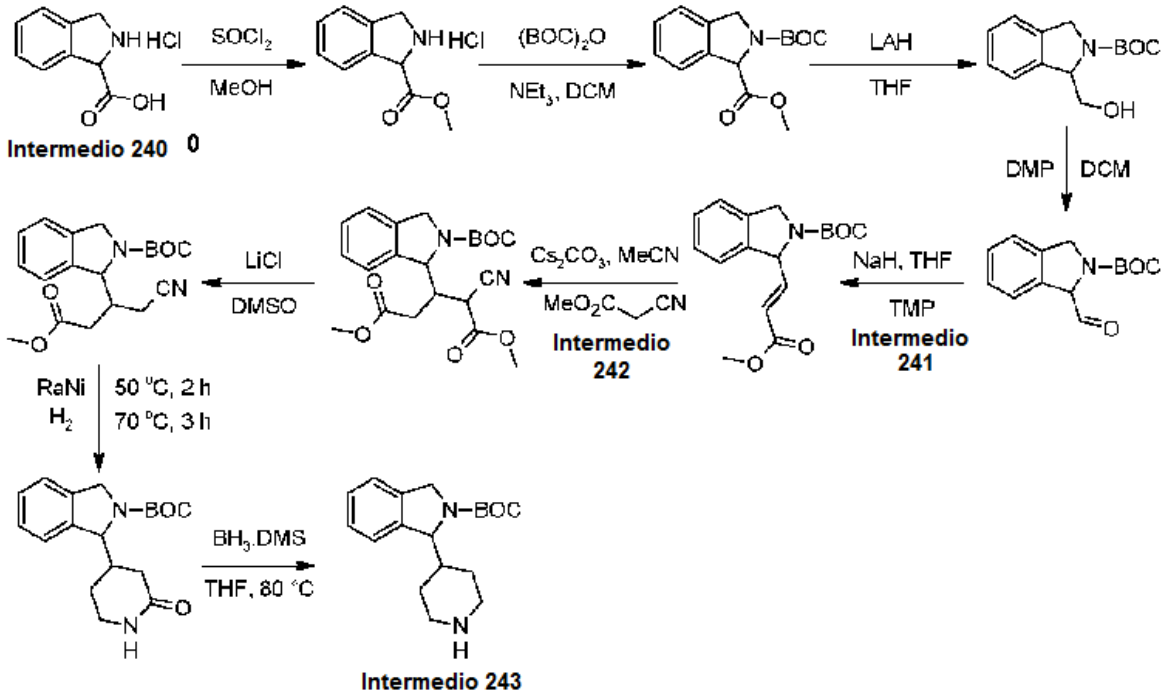
LCMS (Método L): m/z 484 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,81 min, activo ante UV.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,10 - 1,32 (m, 6H), 1,35- 1,53 (m, 5H), 1,62- 1,80 (m, 5H), 1,81 -1,97 (m, 4H), 2,00 - 2,18 (m, 2H), 2,52 - 3,00 (m, 4H), 3,18 - 3,52 (m, 4H), 3,88 - 4,20 (m, 4H), 5,11 (s, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 5H).

A una solución de una mezcla de los isómeros de 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,06 mmol)

en MeOH (20 mL), se le agregó Pd al 10 % sobre carbón (320 mg, 50 % húmedo) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h en una atmósfera de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohada de celite, se lavó con MeOH y se concentró al vacío, y se trituró con pentano para proporcionar el **Intermedio 229**, 2-([2,4'-bipiperidin]-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (445 mg, 92 %) como un líquido incoloro. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 243, 1-(piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-carboxilato de terc-butilo



A una solución de clorhidrato de ácido isoindolina-1-carboxílico (5,0 g, 25,0 mmol) en metanol (60 mL), se le agregó $SOCl_2$ (2,7 mL, 37,5 mmol) lentamente a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietiléter para proporcionar clorhidrato de isoindolina-1-carboxilato de metilo (4,9 g, 92 %) como un sólido blancuzco. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ: 3,81 (s, 3H), 4,52 - 4,63 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 7,44 - 7,50 (m, 4H), 9,77 (br.s., 2H).

A una solución de clorhidrato de isoindolina-1-carboxilato de metilo (4,9 g, 23,0 mmol) en DCM (50 mL), Et_3N (9,9 mL, 69,0 mmol) y $(Boc)_2O$ (8,0 mL, 34,0 mmol) se agregaron de forma secuencial a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL). Luego de separar la capa orgánica, la capa ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (3x15 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 10 % a 30 % de

acetato de etilo en hexano] para proporcionar isoindolina-1,2-dicarboxilato de 1-metilo (6,5 g, 90 %) como un líquido incoloro.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 1,52 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 4,65 - 4,85 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 7,25- 7,43 (m, 4H).

A una solución de isoindolina-1,2-dicarboxilato de 1-metilo de 2-(terc-butilo) (6,5 g, 23,0 mmol) en THF (60 mL) se le agregó LAH (2 M, 11,5 mL, 23,0 mmol) lentamente a 0 ºC y se agitó durante 30 min. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con Na_2SO_4 sat. ac. (20 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar 1-(hidroximetil)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 91 %) como un sólido blancuzco. El residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,52 (s, 9H), 3,70 - 3,78 (m, 1H), 3,98 - 4,03 (m, 1H), 4,60 - 4,69 (m, 1H), 4,70 - 4,85 (m, 2H), 5,22 (br,s,, 1H), 7,25 - 7,40 (m, 4H).

A una solución de 1-(hidroximetil)isoindolina-2-carboxilato

de terc-butilo (5,2 g, 20,0 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó peryodinano de Dess-Martin (27 g, 62,0 mmol) en partes a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con dietiléter (3 x 20 mL). El filtrado se lavó con una solución de $NaHCO_3$ sat. ac., salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío para proporcionar 1-formilisoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 88 %) como un líquido marrón. El residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,48 (s, 9H), 4,65 - 4,90 (m, 2H), 5,29 - 5,35 (s, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 4H), 9,51 (s, 1H).

A una solución de NaH (874 mg, 18,2 mmol) en THF se le agregó trimetilfosfonoacetato (3,3 mL, 18,2 mmol) a -78 ºC. Luego de agitar durante 1 h a -78 ºC, se le agregó lentamente 1-formilisoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 18,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó hasta 0 ºC. Luego finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl sat. ac. (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar (E)-1-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-

il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 92 %) como un líquido marrón. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI +ve): 304

A una solución de (E)-1-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 17,2 mmol) en MeCN (20 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (11,1 g, 34,4 mmol) en partes a temperatura ambiente. Luego de agitar durante 20 min, se agregó lentamente cianoacetato de metilo (3,0 mL, 34,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 16 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó profundamente con hexano (3 x 20 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-(2-(terc-butoxicarbonil)isoindolin-1-il)-2-cianopentanodioato) (5,5 g, br.) como un sólido pegajoso marrón. El residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

MS (ESI +ve): 403

A una solución de 3-(2-(terc-butoxicarbonil)isoindolin-1-il)-2-cianopentanodioato) de dimetilo (1,6 g, br.) en DMSO (15 mL) se le agregó LiCL (500 mg, 11,7 mmol) seguido por la adición de agua (0,1 mL, cat.) y la mezcla de reacción se

agitó a 135 ºC durante 16 h. Luego de la terminación, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y la capa ac. se extrajo con dietiléter (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(1-ciano-4-metoxi-4-oxobutan-2-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, br.) como un semisólido marrón. El residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

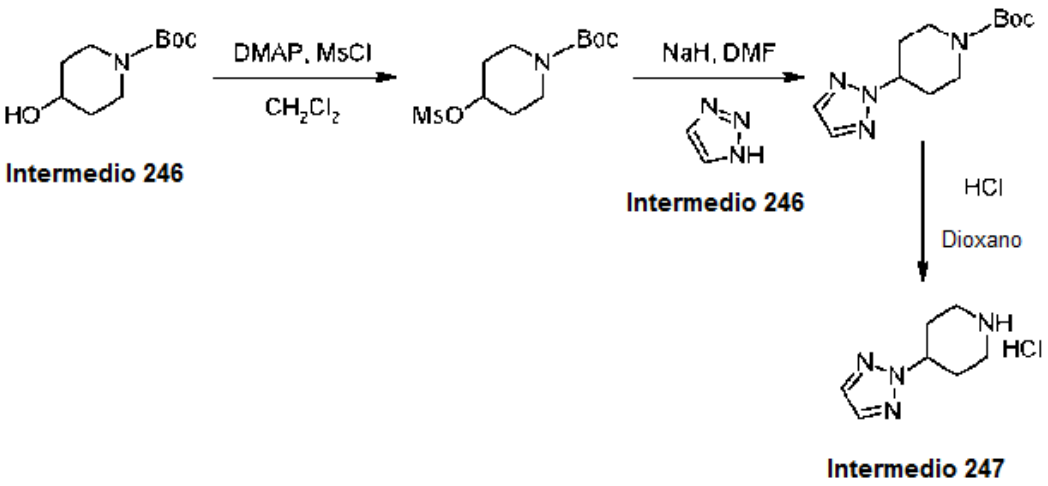
MS (ESI +ve): 345

A una solución de 1-(1-ciano-4-metoxi-4-oxobutan-2-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,8 mmol) en MeOH (30 mL) se agregó Raney-Ni (0,30 g, húmedo) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 ºC durante 2 horas en una atmósfera de H_2 a 50 psi. Luego, la temperatura de reacción aumentó hasta 70 ºC y se agitó durante 3 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con MeOH (25 mL) y se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietiléter (30 mL) para proporcionar 1-(2-oxopiperidin-4-il)isoindolina-2- carboxilato de terc-butilo (0,21 g, 76 %) como un sólido marrón.

MS (ESI +ve): 317

A una solución de 1-(2-oxopiperidin-4-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,60 mmol) en THF (5 mL) se le agregó BH_3-DMS (0,5 mL, 6,60 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó a 78 ºC durante 8 h. Luego de enfriar a 0 ºC, la masa de reacción se inactivó con metanol (0,5 mL) seguido por agua (1 mL). A la masa de reacción en bruto se le agregó MeOH/DCM al 5 % (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se trituró con dietiléter (20 mL) para proporcionar 1-(piperidin-4-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo, **Intermedio 243** (200 mg, 99 %) como un sólido marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 247, 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piperidina



Intermedio 246

Intermedio 246

Intermedio 247

Se disolvió 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo

(0,500 g, 2,4 mmol) en CH_2Cl_2, luego se agregaron DMAP (0,302 g, 2,4 mmol) y cloruro de metanol sulfonilo (0,284 g, 2,48 mmol) gota a gota a 0 ºC. La mezcla de reacción resultante se agitó a TA durante 6 h, luego se dividió entre H_2O (70 mL) y CH_2Cl_2 (70 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2 x 70 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se retiró el solvente al vacío para proporcionar 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,520 g, 75,0 %) en bruto como un sólido blanco que fue utilizado directamente sin ninguna purificación adicional.

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO) δ: 1,23 (d, J = 9,38 Hz, 2H) 1,54 - 1,69 (m, 4H) 1,86 - 1,96 (m, 2H) 2,35 (s, 1H) 2,85 - 3,00 (m, 2H) 3,18 (d, J = 5,42 Hz, 5H) 3,54 - 3,67 (m, 4H) 4,83 (s, 1H).

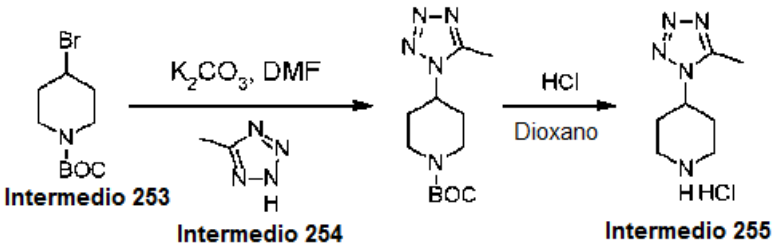
Se disolvió 1*H*-1,2,3-triazol (0,098 g, 1,4 mmol) en DMF (5 mL), se agregó NaH (0,037 g, 1,5 mmol) y se agitó a 0 ºC durante 30 min. Se agregó 4-((metilsulfonil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,400 g, 1,4 mmol) y se agitó a 150 ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (50 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se

combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se retiró al vacío para proporcionar 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (0,350 g, 97,0 %)como una goma incolora que se utilizó directamente sin ninguna purificación adicional.

LCMS (Método F): m/z 253 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,95 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 1,9 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) seguido de la adición gota a gota de HCl en 1,4-dioxano (5 mL, 4 M). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 16 h, los solventes se retiraron a vacío y el residuo se purificó mediante la trituración con dietiléter (3 x 10 mL) para proporcionar la sal de clorhidrato de 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidina, **Intermedio 247** (0,290 g, 96,3 %) como un sólido blanco claro. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 255, clorhidrato de 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidina



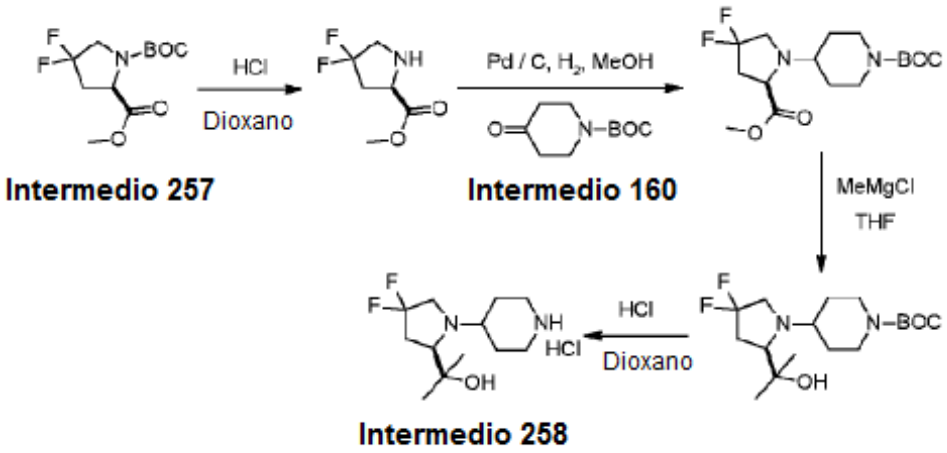
Se disolvieron 5-metil-2*H*-tetrazol (0,500 g, 5,9 mmol) y 4-bromopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,29 g, 4,8 mmol) en DMF. Se agregó K_2CO_3 (1,64 g, 11,8 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 6 h, luego se dividió entre H_2O (100 mL) y acetato de etilo (150 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna combi-flash [fase normal, gel de sílice (60-120 mesh), gradiente 10 % a 20 % de EtOAc en hexano] para proporcionar 4-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,280 g, 34,6 %) como un sólido blanco.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1,43 (s, 9H), 1,73 - 1,88 (m, 2H), 2,01 (br, s,, 2H), 2,68 - 2,75 (m, 3H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 4,03 - 4,10 (m, 2H), 4,60 - 4,70 (m, 1H).

Se disolvió 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidina-1-

carboxilato de terc-butilo (0,280 g, 1,04 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y luego se agregó, gota a gota, HCl en 1,4-dioxano (5 mL, 4 M). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 16 h, los solventes se retiraron a vacío y el residuo se purificó mediante la trituración con dietiléter (3 x 10 mL) para proporcionar la, sal de clorhidrato de 4-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)piperidina, **Intermedio 255** (0,170 g, 97,6 %) como un sólido blanco. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 258 para proporcionar clorhidrato de (R)-2-(4,4-difluoro-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-il)propan-2-ol



A una solución de (R)-4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(terc-butilo) (500 mg,

1,89 mmol) en dioxano (15 mL), se agregó lentamente HCl en dioxano (4 M, 15 mL) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con hexano (10 mL). Este residuo se basificó con $NaHCO_3$ ac. sat. (10 mL) y se concentró. A la masa de reacción en bruto se le agregó CDM (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (R)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxilato (2,320 mg, 84 %) como un líquido marrón. Este residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,40 - 1,51 (m, 1H), 2,58-2,84 (m, 3H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,40-4,52 (m, 1H).

A una solución de (R)-4,4-difluoropirrolidina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 1,21 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 1,21 mmol) en metanol (20 mL) se le agregó paladio sobre carbono al 10 % (300 mg, 50 % húmedo) y la mezcla de reacción se agitó a H_2 (1 atm) a temperatura ambiente durante 24 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó exhaustivamente con metanol y se concentró al vacío para proporcionar (R)-4-(4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de

terc-butilo (400 mg, 95 %) como un líquido incoloro.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,32 - 1,45 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,61 - 1,80 (m, 4H), 2,39 - 2,49 (m, 1H), 2,50 - 2,83 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,35 - 3,49 (m, 2H), 3,61 - 3,82 (m, 3H), 3,94 - 4,05 (m, 1H).

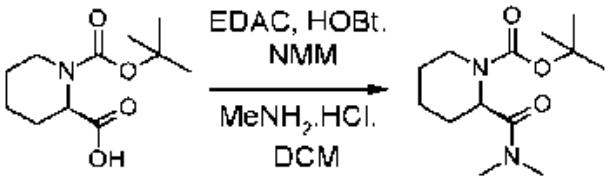
A una solución de (R)-4-(4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (375 mg, 1,07 mmol) en THF (10 mL) se le agregó lentamente MeMgBr (3M, 1,07 mL, 3,21 mmol) a 0 ºC y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl sat. ac. (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 10 % a 30 % de acetato de etilo en hexano] para proporcionar (R)-4-(4,4-difluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 64 %) como un líquido incoloro.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,11 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,21 -

1,40 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,61 - 1,80 (m, 2H), 2,15 - 2,30 (m, 3H), 2,50 - 2,83 (m, 3H), 3,02 - 3,23 (m, 2H), 4,09 - 4,30 (m, 2H). No se observó O-H.

A una solución de (R)-4-(4,4-difluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato (240 mg, 0,69 mmol) en dioxano (10 mL) se le agregó lentamente HCl en dioxano (4 M, 10 mL) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con hexano (10 mL). A la masa de reacción en bruto se le agregó CH_2Cl_2 (30 mL) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato de (R)-2-(4,4-difluoro-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-il)propan-2-ol, **Intermedio 258** (150 mg, 87 %) como un líquido marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

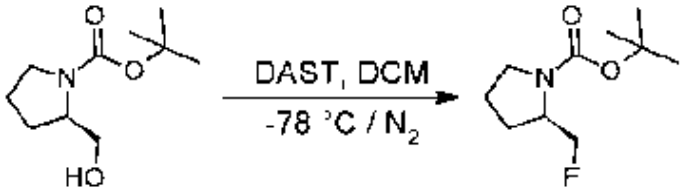
Procedimiento para la preparación del Intermedio 282, [2R)-2-(dimetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 281 Intermedio 282

Se disolvió ácido (R)-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (0,500 g, 2,18 mmol) en DCM anhídrido (8 mL) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC en nitrógeno. Se agregaron HCl de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (0,628 g, 3,275 mmol), hidroxibenzotriazol (0,334 g, 2,183 mmol), N-metilmorfolina (1,104 g, 10,915 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0,356 g, 4,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) (20mL) y NaCl sat. (ac.) (20mL). La capa orgánica se pasó a través de un cartucho de separador de fases Biotage y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g 40-63 µm, 60 Å, 25 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH / DCM]) para proporcionar (2R)-2-(dimetilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, **Intermedio 282**, (0,241 g, 43 %) como un aceite ámbar. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

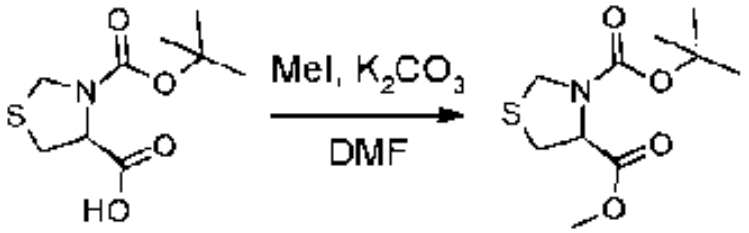
Procedimiento para la preparación del Intermedio 295, (2R)-2-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 294 **Intermedio 295**

Se disolvió (2R)-(+)-1-Boc-2-pirolidinmetanol (0,300 g, 1,49 mmol) en DCM (8 mL) y se enfrió en nitrógeno hasta -78 ºC. Se agregó trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (0,360 g 2,24 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC en nitrógeno durante 4 h y luego se calentó hasta ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat (ac.) (20mL) y se extrajo con DCM (2x15 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el pasaje a través de un cartucho separador de fase Biotage y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g 40-63 µm, 60Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 4 % de MeOH / DCM]) para proporcionar (2R)-2-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, **Intermedio 295**, (0,104 g, 34 %) como un aceite ámbar. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

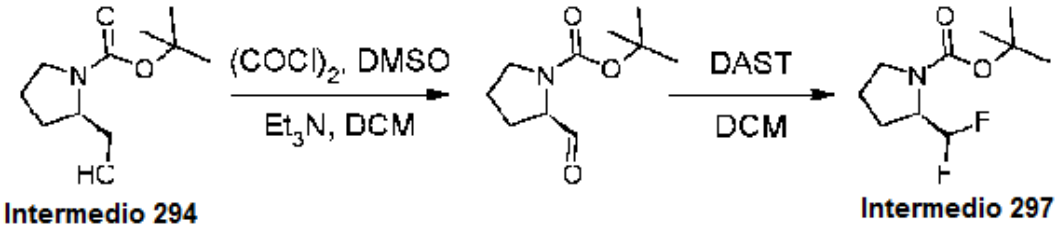
Procedimiento para la preparación del Intermedio 285, clorhidrato de (4S)-1,3-tiazolidina-4-carboxilato de metilo



Intermedio 284 Intermedio 285

Se disolvió ácido (S)-3-Boc-tiazolidina-4-carboxilico (1,00 g, 4,29 mmol) en DMF anhídrido (4 mL), se agregaron carbonato de potasio (2,372 g, 17,16 mmol) y yodometano (0,730 g, 5,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta bajo nitrógeno durante la noche. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (40 mL) y se lavó con agua (3 x 20mL) y NaCl sat (ac.) (20 mL), se secó ($MgSO_4$). Los solventes se retiraron al vacío para proporcionar (4S)-1,3-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butil-4-metilo, **Intermedio 285**, (0,812 g, 77 %) como un aceite amarillo pálido. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimiento para la preparación del Intermedio 297, (2R)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Intermedio 294 Intermedio 297

Se agregó DMSO (0,698 g, 8,94 mmol) gota a gota a una solución de cloruro oxalilo (0,566 g, 2,93 mmol) en DCM anhídrido (12 mL) a -78 ºC en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC en nitrógeno durante 15 min, luego se agregó una solución de (2R)-(+)-1-Boc-2-pirrolidinemetanol (0,600 g, 2,98 mmol) en DCM anhídrido (4 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 ºC en nitrógeno durante 15 min, luego se agregó Et_3N (1,06 g, 11,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 ºC en nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) y se extrajo con DCM (2 x 20 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el pasaje a través de un cartucho de separación de fases Biotage y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purifico mediante cromatografía columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g 40-63 µm, 60 Å, 12mL por min, gradiente 0 % a 4 % de MeOH / DCM]) para proporcionar (2R)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato (0,435 g, 73 %). Se disolvió (2R)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,435 g,

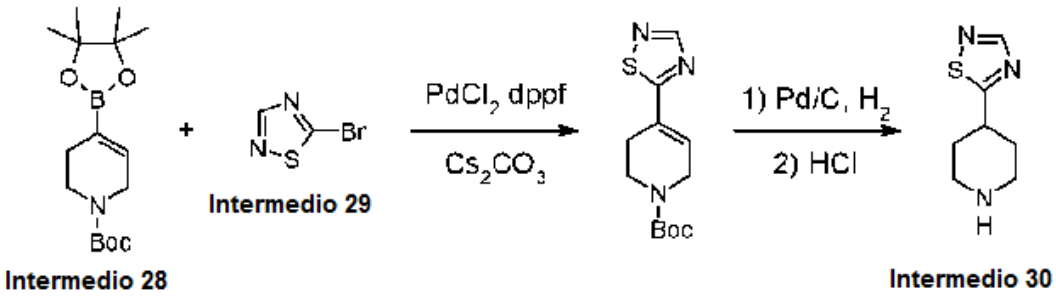
2,19 mmol) en DCM anhídrido (8 mL) y se enfrió en nitrógeno hasta -78 ºC. Se agregó trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (0,528 g, 3,28 mmol) a la mezcla de reacción gota a gota, la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC en nitrógeno durante 3 h y entonces se entibió hasta ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat (ac.) (20mL) y se extrajo con DCM (2x15 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el pasaje a través de un cartucho separador de fases Biotage y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g 40-63 µm, 60Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 4 % de MeOH / DCM]) para proporcionar (2R)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo, Intermedio 297, (0,217 g, 45 %) como un aceite ámbar. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimientos sintéticos generales para los Intermedios:

Vía 1

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante reacción Suzuki, hidrogenación y desprotección de Boc como se ejemplifica mediante la preparación del

Intermedio 30, 5-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol



Se disolvieron 2-5-bromo-1,2,4-tiadiazol (108 mg, 0,65 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-diidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,65 mmol) y Cs_2CO_3 (632 mg, 1,94 mmol) en dioxano:agua (10:2 mL). La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos seguida por la adición de $PdCl_2$dppf (24 mg, 0,03 mmol), luego se agitó durante 16 h a 90 ºC. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (80 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de fase normal, tamaño de mesh: 60-120, 16 % a 20 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (158 mg, 92,0 %) como un sólido blancuzco.

LCMS (Método F): m/z 212 $(M+H-56)^+$ (ES+), a 2,37 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,74 mmol) en MeOH (15 mL) y se agregó Pd/C al 10 % (20 mg). La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 y se agitó a 25 ºC durante 8 h a presión de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el residuo se lavó con MeOH y los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice de fase normal, tamaño de mesh: 60-120, 20 % a 24 % de EtOAc en hexano) para proporcionar 4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 74,6 %) como una goma verde oscura.

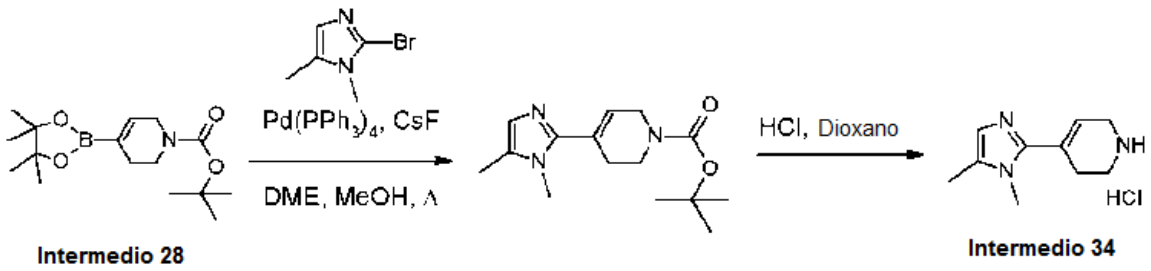
LCMS (Método F): m/z 214 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,14 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), se agregó HCl en dioxano (10 mL, solu. 3,0 M) gota a gota y la reacción se agitó a 30 ºC durante 16 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante trituración con dietiléter (3x3 mL) para proporcionar el

Intermedio 30, 5-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol (102 mg, 89,5 %) como un goma de verde oscuro. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 2

Procedimiento para la preparación del Intermedio 34, 4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



Intermedio 28 Intermedio 34

Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 6,55 mmol), 2-bromo-1,5-dimetil-1H-imidazol (1,13 g, 6,45 mmol) y CsF (2,9 g, 1,85 mmol) en DME: MeOH (2:1, 30 mL). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min luego se agregó el $Pd(PPh_3)_4$ (73 mg, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 h a 100 ºC. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (100 mL) y EtOAc (100 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y los solventes se retiraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (sílice normal,

tamaño de mesh: 60-120, 13 % a 17 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1 g, 55 %) como una goma amarilla

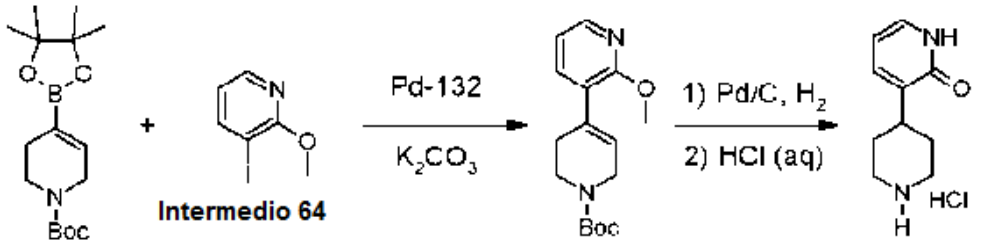
LCMS (Método F): m/z 278 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,70 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,61 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) y luego se agregó, gota a gota, HCl en 1,4-dioxano (20 mL, 3 M., solu.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 30 ºC durante 16 h, los solventes se retiraron a vacío y el residuo se purificó mediante la trituración con dietiléter (3 x 5 mL) para proporcionar el **Intermedio 34**, clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,5 g, 65 %) como un sólido blanco. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 3

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante reacción Suzuki, hidrogenación y desprotección de Boc como se ejemplifica mediante la preparación del

Intermedio 65, clorhidrato de 3-(piperidin-il)piridin-2(1*H*)-ona



Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (2,5 g, 10,0 mmol), 3-yodo-2-metoxipiridina (8,21 g, 26,0 mmol) y K_2CO_3 (4,3 g, 31,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó mediante el uso de N_2 durante 15 min; se agregó Pd-132 (0,376 g, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se retiró el solvente al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, sílice 60-120 mesh, 0 a 20 % de EtOAc en Hexano) para proporcionar 2-metoxi-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 69,0 %) como un sólido blancuzco.

LCMS (Método F): m/z 291 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,39 min, activo

ante UV.

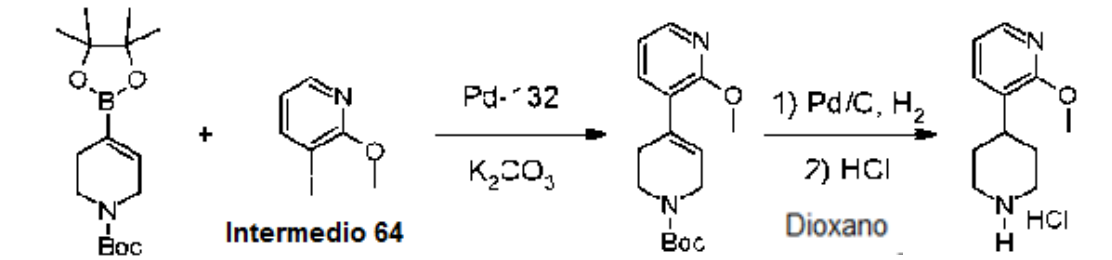
Se disolvió 2-metoxi-3,6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (1,89 g, 6,51 mmol) en MeOH (10 mL) y se agregó Pd/C al 10 % (0,2 g). La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 y se agitó a ta durante 12 h en H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los solventes se retiraron al vacío para proporcionar 4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,91 g, 47,9 %) como una goma incolora.

LCMS (Método F): m/z 293 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,50 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(2-metoxipridin-3-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,200 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 mL) y agua (2,0 mL) y se agregó HCl conc., la mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 100 ºC. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se trituró con acetona (3 x 10 mL) para proporcionar el Intermedio 65, clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona (0,100 g, 82,6 %) como un sólido marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 4

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante reacción Suzuki, hidrogenación y desprotección de Boc como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 66, clorhidrato de 2-metoxi-3-(piperidin-4-il)piridina



Intermedio 28 **Intermedio 64** **Intermedio 66**

Se disolvieron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (2,5 g, 10,0 mmol), 3-yodo-2-metoxipiridina (8,21 g, 26,0 mmol) y K_2CO_3 (4,3 g, 31,8 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se desgasificó mediante el uso de N_2 durante 15 min; se agregó Pd-132 (0,376 g, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se retiró el solvente al vacío y el producto se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, sílice 60-120 mesh, 0 a 20 % de EtOAc en Hexano) para proporcionar 2-metoxi-3',6'-

dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 69,0 %) como un sólido blancuzco.

LCMS (Método F): m/z 291 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,39 min, activo ante UV.

Se disolvió 2-metoxi-3',6'-dihidro-[3,4'-bipiridina]-1'(2'H)-carboxilato de terc-butilo (1,89 g, 6,51 mmol) en MeOH (10 mL) y se agregó Pd/C al 10 % (0,2 g). La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 y se agitó a ta durante 12 h en H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los solventes se retiraron al vacío para proporcionar 4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,91 g, 47,9 %) como una goma incolora.

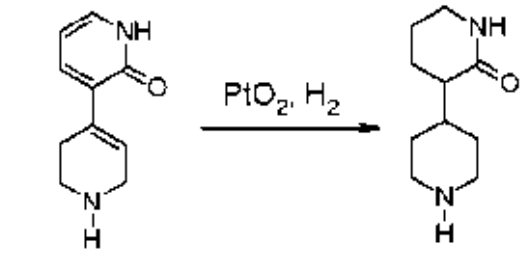
LCMS (Método F): m/z 293 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,50 min, activo ante UV.

Se agitó 4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,8 g, 2,7 mmol) en HCl en una solución de 1,4-dioxano (4,0 mL, solu. 4,0 M) durante 10 h a ta. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se trituró mediante acetona (3x10 mL) para proporcionar el **Intermedio 66**, clorhidrato de 2-metoxi-3-(piperidin-4-il)piridina

(0,135 g, 25,7 %) como un sólido blanco. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 5

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante hidrogenación como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 69, 3,4'-bipiperidin-2-ona



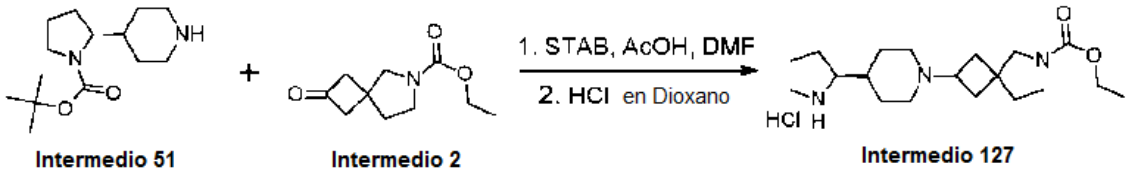
Intermedio 65 Intermedio 69

Se disolvió 3-(piperidin-4-il)-1,6-dihidropiridin-2-ol (0,5 g, 2,8 mmol) en MeOH (10 mL) y se agregó PtO_2 (0,2 g). La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 y se agitó a ta durante 12 h en gas H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y los solventes se retiraron al vacío para proporcionar el Intermedio 69, 3,4'-bipiperidin-2-ona (0,4 g, 78,3 %) como una goma marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 6

Procedimiento típico para la preparación de pirrolidinas

mediante aminación reductora y desprotección de Boc se ejemplifican a través de la preparación del Intermedio 127, mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.



Intermedio 51 Intermedio 2 Intermedio 127

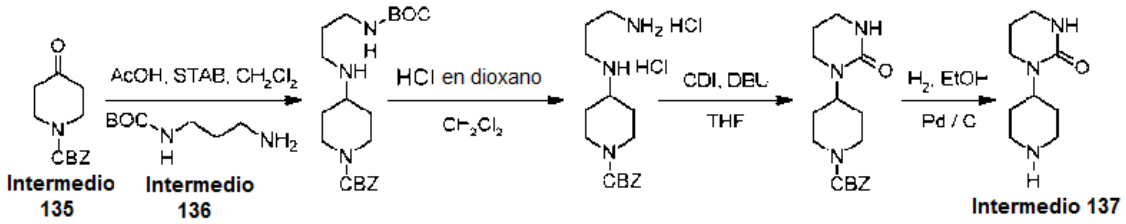
Se disolvieron 2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,24 g, 6,29 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,60 g, 6,29 mmol) en DMF (15 mL) a ta y se agregó ácido acético (0,54 mL, 9,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Luego se agregó STAB (2,67 g, 12,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en nitrógeno a ta. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 340 g, 40-63 µm, 60 Å, 80 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de NH_3 7 N en MeOH en DCM]) para proporcionar una mezcla inseparable de isómeros de 2-{4-[(2S)-1-(tert-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (2,46 g, 90 %) como un sólido amarillo.

LCMS (Método D): m/z 436 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,36 min, inactivo ante UV.

Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,6 g, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) y tratado gota a gota con HCl en 1,4-dioxano (4 M, 15 mL, 60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 16 h, los solventes se retiraron a vacío y el residuo se purificó mediante la trituración con dietiléter (3 x 10 mL) para proporcionar una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Intermedio 127** como un sólido (0,45 g, 97 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 7

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora, desprotección de Boc, formación de urea e hidrogenólisis como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 137, 1-(piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona



Se mezclaron 4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (0,932 g, 4,00 mmol) y (3-aminopropil)carbamato de terc-butilo (0,766 g, 4,4 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) a ta, se le agregó AcOH (0,68 mL, 12,0 mmol) y se agitó durante 3 h. Se agregó STAB (2,59 g, 12,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat. ac.). Se extrajeron (40 mL) con CH_2Cl_2 (4 x 45 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_4$ y se filtraron. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para proporcionar 4-({3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}amino)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,54 g, 98 %) como un aceite incoloro.

LCMS (Método B): m/z 392 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,73 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-({3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}amino)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,54 g, 3,92 mmol) en CH_2Cl_2 (19,5 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (4,90 mL, 19,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los solventes se retiraron al vacío, el residuo se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) y se secó para proporcionar diclorhidrato de 4-[(3-aminopropil)amino]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,41 g, 99 %) en bruto como un sólido blancuzco.

LCMS (Método B): m/z 292 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,46 min, activo ante UV.

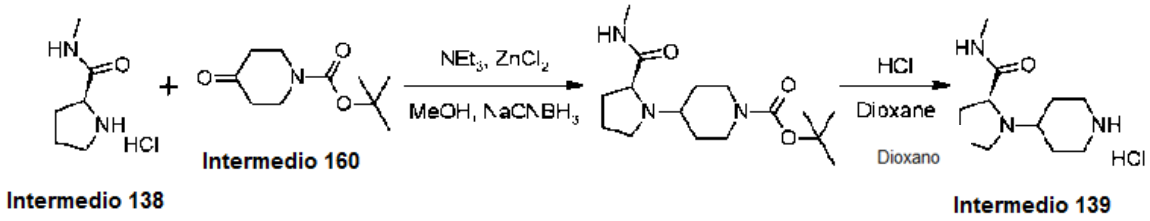
Se disolvieron 4-[(3-aminopropil)amino]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,41 g, 3,88 mmol) en bruto, CDI (0,778 g, 4,80 mmol) y piridina (0,24 mL, 12,0 mmol) en THF (39 mL), la mezcla se calentó hasta reflujo y se mantuvo durante 18 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para proporcionar 4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,82 g, 65 %) como un aceite incoloro.

LCMS (Método B): m/z 318 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,62 min, activo ante UV.

Se disolvió 4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)piperidina-1-carboxilato de bencilo (0,82 g, 2,59 mmol) en EtOH (100 mL) y se pasó a través de un cartucho de Pd/C al 10 % mediante el uso de un set H-Cube a 50 ºC, 40 H_2 bar a 1 mL/min. La solución eluida se concentró al vacío para proporcionar el **Intermedio 137**, 1-(piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1*H*)-ona (0,470 g, 99 %) como un sólido incoloro. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 8

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora y desprotección de Boc como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 139, (2S)-N-metil-1-(piperidin-4-il)pyrrolidina-2-carboxamida



Se disolvieron (S)-N-metilpirrolidina-2-carboxamida (0,5 g, 3,8 mmol), NEt_3 (1,5 mL, 11,0 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,38 g, 3,9 mmol) y $ZnCl_2$ (0,15 g, 4,5 mmol) en MeOH (15 mL) en nitrógeno y se agitó durante 1 h a 50-60 ºC. Se agregó $NaCNBH_3$ (0,16 g, 0,67 mmol) en partes a 0-10 ºC y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (2 x 100 mL) y agua (50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, el solvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante la cromatografía en columna (sílice de fase normal, 0 a 20 % de EtOAc en hexano) para proporcionar (S)-4-(2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 25,0 %) como un líquido marrón claro.

Observación de TLC: Valor de RF: 0,5 (EA: Hex, 5: 5).

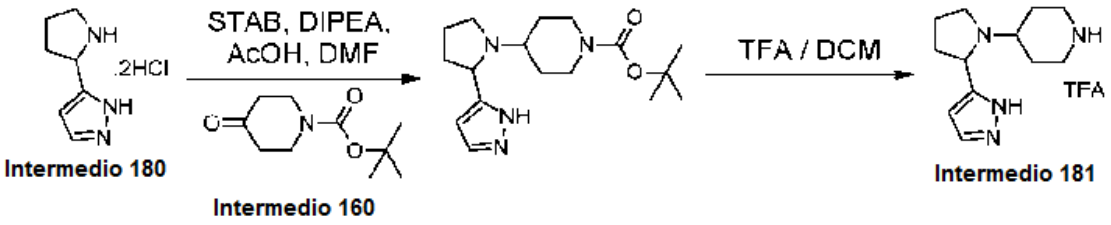
LCMS (Método G): m/z 312 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,61 min, inactivo ante UV.

Se agitó (S)-4-(2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,3 g, 0,96 mmol) en HCl en una solución de 1,4-dioxano (5,00 mL) durante 10 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en

alto vacío y se trituró mediante acetona (3x10 mL) para proporcionar el **Intermedio 139**, diclorhidrato de (S)-N-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamido (0,135 g, 67,16 %) como un sólido incoloro. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 9

Procedimiento general para la preparación de piperidinas que contienen una amina cíclica unida a N en la posición 4 mediante alquilación reductora y desprotección como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 181, sal de trifluoroacetato de 4-[2-(1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina



Se disolvió diclorhidrato de 5-(pirrolidin-2-il)-1*H*-pirazolo (0,105 g, 0,50 mmol) en DMF (5 mL). A la solución se le agregó DIPEA (0,435 mL, 2,5 mmol), AcOH (0,043 mL, 0,75 mmol), 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,100 g, 0,50 mmol) y STAB (0,318 g, 1,50 mmol) en ese orden. La mezcla se agitó a ta durante 2 días, luego se

concentró para retirar el DMF. El residuo se dividió entre $NaHCO_3$ sat. ac. y DCM (x2) y la fase orgánica se pasó a través de un separador de fases y se concentró para proporcionar el 4-[2-(1*H*-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo en bruto (0,271 g, > 100 %) como un aceite.

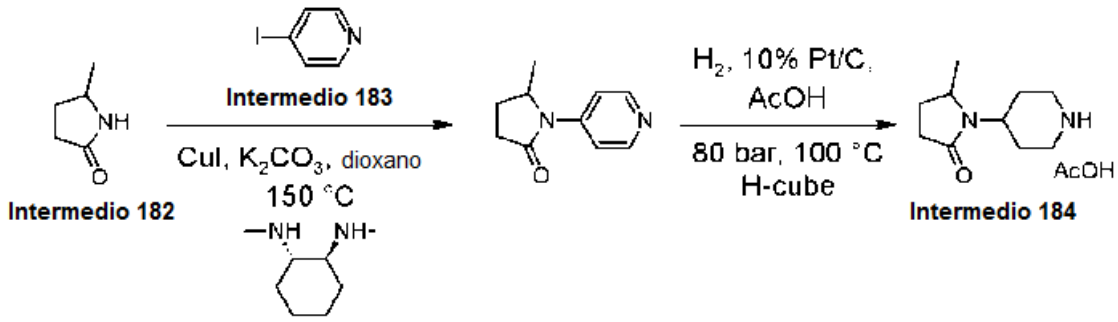
LCMS (Método C): m/z 321 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,18 min, activo ante UV.

Una solución del 4-[2-(1*H*-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,271 g, 0,50 mmol asumidos) en bruto en DCM (3 mL) y TFA (3 mL) se agitó a TA durante 110 min, luego de diluyó con tolueno y se concentró. El residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno para proporcionar el Intermedio 181, sal de trifluoroacetato de 4-[2-(1*H*-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina (0,598 g, >100 %) como un aceite. Se utilizó inmediatamente. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 10

Procedimiento general para la preparación de pirrolidinona u oxadiazolona que contiene piperidinas mediante un

acoplamiento catalizado por cobre a piridina seguido de hidrogenación como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 184, sal de acetato de 5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona



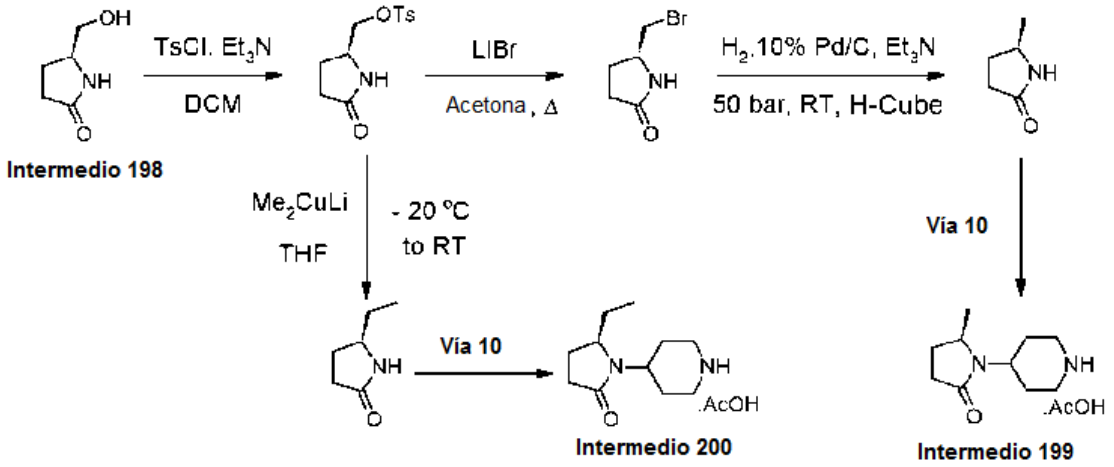
Una mezcla de 5-metilpirrolidin-2-ona (0,050 g, 0,50 mmol), 4-iodopiridina (0,103 g, 0,50 mmol), (*trans*)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,016 mL, 0,10 mmol), CuI (0,019 g, 0,10 mmol) y K_2CO_3 (0,209 g, 1,5 mmol) en dioxano (2 mL) se selló en un tubo de vidrio purgado con nitrógeno y se calentó con agitación a 150 ºC durante la noche. La mezcla de reacción enfriada se concentró en sílice ultrarrápida (5 mL). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å], 30 mL por min, 0 a 5% de Solvente A en DCM, donde el Solvente A es 10 % de (NH_3/MeOH 7 M) en MeOH) para proporcionar 5-metil-1-(piridin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,088 g, 99 %) como un aceite.

LCMS (Método C): m/z 177 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,69 min, activo ante UV.

Se disolvió 5-metil-1-(piridin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,080 g, 0,45 mmol) en AcOH (8 mL) y se hidrogenó sobre un catalizador de Pt/C al 10 % a una presión de 80 bar y 100 ºC a una velocidad de flujo de 1 mL/min mediante el uso de un H-Cube. La solución se concentró luego y el residuo se destiló de forma azeotrópica con tolueno (x2) para proporcionar el **Intermedio 184** en bruto, sal de acetato de 5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,166 g, > 100 %) como un aceite. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 11

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante un acoplamiento catalizado por cobre a piridina seguido de hidrogenación como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 199, sal de acetato de (5R)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona y el Intermedio 200, sal de acetato de (5R)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona



Intermedio 199, sal de acetato de (5R)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona´

A una solución de (5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (2,0 g, 17 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,3 g, 28 mmol) en DCM (24 mL) se le agregó trietilamina (12 mL, 86 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche y después se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con HCl 1 M acuoso (x3) y salmuera (x1), luego se pasó a través de un separador de fases y se concentró para proporcionar un sólido marrón. El sólido se recristalizó a partir de DCM/isohexano para proporcionar un sólido tostado que se retiró mediante filtración, se lavó con una mezcla de DCM/isohexano y se secó al aire para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilo (3,13 g, 67 %).

LCMS (Método C): m/z 270 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,97 min, activo ante UV.

Se calentó una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilo (0,50 g, 1,9 mmol) y bromuro de litio (0,484 g, 5,6 mmol) en acetona (5 mL) a reflujo en N_2 durante la noche, luego se dejó enfriar. El solvente se retiró mediante concentración, el residuo se distribuyó entre DCM y H_2O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (x3), luego las fases orgánicas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar (5S)-5-(bromometil)pirrolidin-2-ona (0,284 g, 86 %) como una goma.

LCMS (Método C): m/z 178/180 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,37 min, débilmente activo ante UV.

Una solución de (5S)-5-(bromometil)pirrolidin-2-ona (0,284 g, 1,6 mmol) en trietilamina (0,267 mL, 1,9 mmol) y etanol (32 mL) se hidrogenó en un catalizador de Pd/C al 10 % a una presión 50 bar y a TA a una velocidad de flujo de 1 mL/min mediante el uso de un H-Cube. La solución se concentró para proporcionar el (5R)-5-metilpirrolidin-2-ona (0,445 g,

>100 %) como un sólido pegajoso.

LCMS (Método C): m/z 100 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,34 min, activo ante UV.

El (5R)-5-metilpirrolidin-2-ona (0,445 g, 1,5 mmol asumidos) en bruto se hizo reaccionar de acuerdo con la **Vía 10** (acoplamiento con el **Intermedio 183**) para proporcionar el **Intermedio 199** en bruto, sal de acetato de (5R)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,125 g, 46 %) como un aceite. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Intermedio 200, sal de acetato de (5R)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona

Se agregó metil litio (1,5 M en éter, 7,4 mL, 11 mmol) rápidamente con agitación hasta obtener una suspensión de yoduro de cobre (1,06 g, 5,6 mmol) en THF (6 mL), con enfriamiento previo en agua helada en N_2. La solución marrón pálido se agitó en agua helada durante 45 min, luego se enfrió hasta -20 ºC. Una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metilo (0,50 g, 1,9 mmol) en THF (6 mL) se agregó en partes durante 2 min y la solución

resultante se agitó a -20 ºC durante 45 min, luego en agua helado durante la noche, dejando que el baño refrigerante pierda temperatura lentamente. La mezcla se inactivó con NH_4Cl saturado acuoso (15 mL) y se agitó durante varias horas. La mezcla de dos fases se extrajo con éter (x3), los fases orgánicas se lavaron con salmuera, se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron para proporcionar el (5R)-5-etilpirrolidin-2-ona (0,124 g, 59 %) en bruto como un aceite.

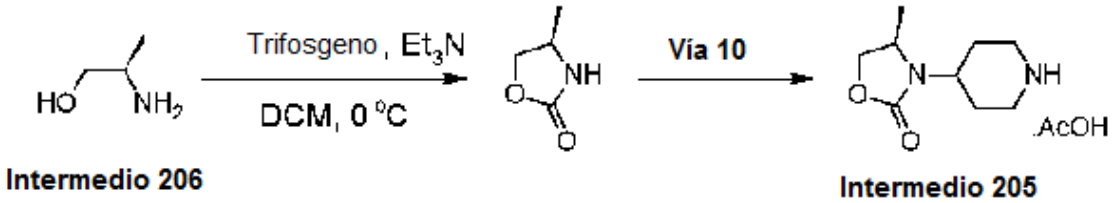
LCMS (Método C): m/z 114 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,50 min, activo ante UV.

El (5R)-5-etilpirrolidin-2-ona (0,124 g, 1,10 mmol) en bruto se hizo reaccionar de acuerdo con la **Vía 10** (acoplamiento con el **Intermedio 183**) para proporcionar el **Intermedio 200** en bruto, sal de acetato de (5R)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona (0,156 g, 72 %) como una goma. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 12

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de carbamato, acoplamiento catalizado por cobre a piridina seguido por hidrogenación como se

ejemplifica mediante la preparación de Intermedio 205, sal de acetato de (4R)-4-metil-3-(piperidin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona



Intermedio 206 Intermedio 205

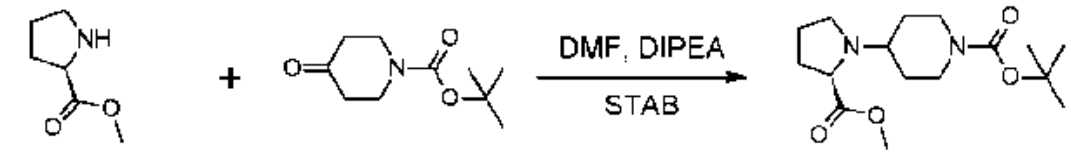
Se agregó una solución de trisfogeno (0,297 g, 1,0 mmol) en DCM (5 mL) en partes durante 1 h a una solución de (2R)-2-aminopropan-1-ol (0,156 mL, 2,0 mmol) y trietilamina (0,56 mL, 4,0 mmol) en DCM (5 mL), enfriado previamente en agua helada. La mezcla se agitó en agua helada durante 2 h adicionales, luego se agregó éter (6 mL). La suspensión espesa se filtró a través de un horno sinterizador, que lava el sólido con más éter (6 mL). El filtrado se concentró en sílice ultrarrápida (5 mL) y el polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, cartucho SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å], 30 mL por min, EtOAc al 100 %) para proporcionar (4R)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (192 mg, 95 %) como un sólido.

LCMS (Método C): m/z 102 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,14 min, inactivo ante UV.

El (4R)-4-metil-1,3-oxazolidin-2-ona (0,188 g, 1,9 mmol) en bruto se hizo reaccionar de acuerdo con la **Vía 10** (acoplamiento con el **Intermedio 183**) para proporcionar el **Intermedio 205** en bruto, sal de acetato de sal de acetato de (4R)-4-metil-3-(piperidin-4-il)-1,3-oxazolidin-2-ona (0,343 g, 100 %) como una sólido. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 13

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminaciones reductoras como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 159, 4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



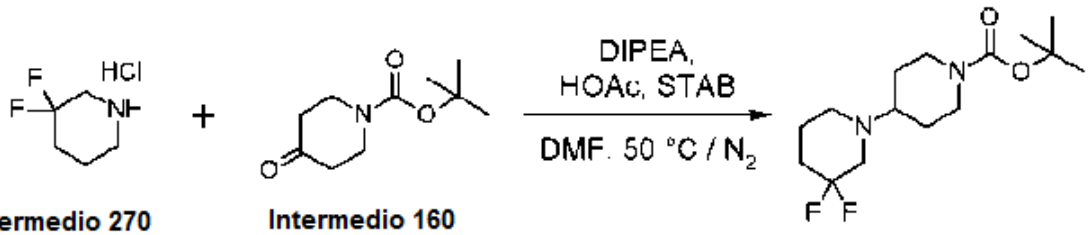
Intermedio 115 Intermedio 160 Intermedio 159

Se disolvieron clorhidrato de éster metílico de D-prolina (0,200 g, 1,208 mmol) y 1-Boc-4-piperidinona (0,24 g, 1,208 mmol) en DMF (2 mL) a ta y se agregó diisopropiletilamina (0,209 mL, 1,208 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Luego se agregó STAB

(0,512 g, 2,416 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en nitrógeno a ta. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre H_2O (15 mL) y EtOAc (25 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se retiró al vacío para proporcionar 4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo, **Intermedio 159**, como un sólido blanco (393 mg, >99 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 14

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminaciones reductoras como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 271, 3,3-difluoro-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de terc-butilo



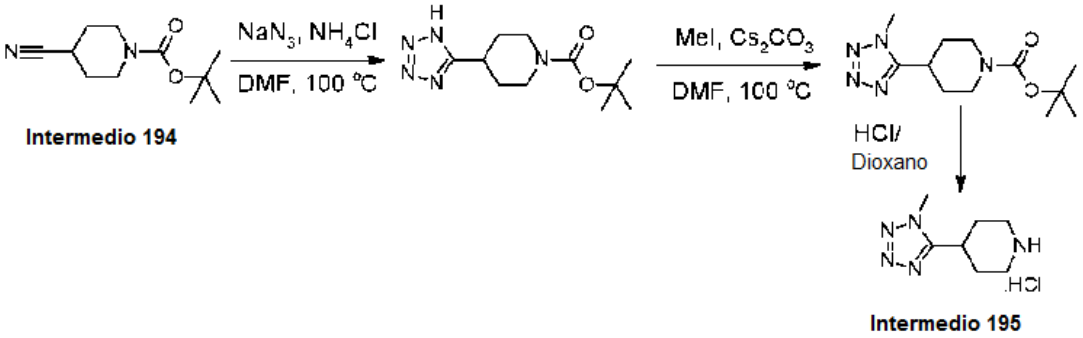
Intermedio 270 Intermedio 160 Intermedio 271

Se disolvieron 3,3-difluoropiperidina. HCl (0,30 g, 1,90 mmol) y 1-Boc-4-piperidinona (0,379 g, 1,90 mmol) en DMF (8 mL) a ta y se agregó diisopropiletilamina (0,246 g, 1,90

mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC en nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, luego se agregaron ácido acético glacial (0,114 g, 1,90 mmol) y STAB (1,01 g, 4,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 ºC en nitrógeno. Se agregó agua (2 mL) a la mezcla de reacción enfriada y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) (10 mL) y se extrajo con DCM (2x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un cartucho de separación de fases Biotage para secar y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g 40-63 µm, 60Å, 25 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH / DCM]) para proporcionar 3,3-difluoro-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de terc-butilo, **Intermedio 271**, (0,347 g, 60 %) como un aceite ámbar. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 15

Procedimiento para la preparación de piperidinas mediante la formación de tetrazol, seguido por alquilación como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 195, sal de clorhidrato de 4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidina



Intermedio 194

Intermedio 195

Se disolvieron 4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 10 mmol), azida de sodio (1,95 g, 30 mmol) y cloruro de amonio (1,6 g, 30 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 horas y luego se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con (Na_2SO_4) seco y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que fue purificado mediante cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, 60-120 mesh, 0 a 5 % de MeOH en DCM) para proporcionar 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,25 g, 50 %) como un sólido.

LCMS (Método F): m/z 198 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+), a 1,69 min, inactivo ante UV.

Se disolvieron 4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 4,7 mmol), yodometano (2,0 g, 14 mmol) y Cs_2CO_3 (9,6 g, 28 mmol) en DMF seco (36 mL). La mezcla de

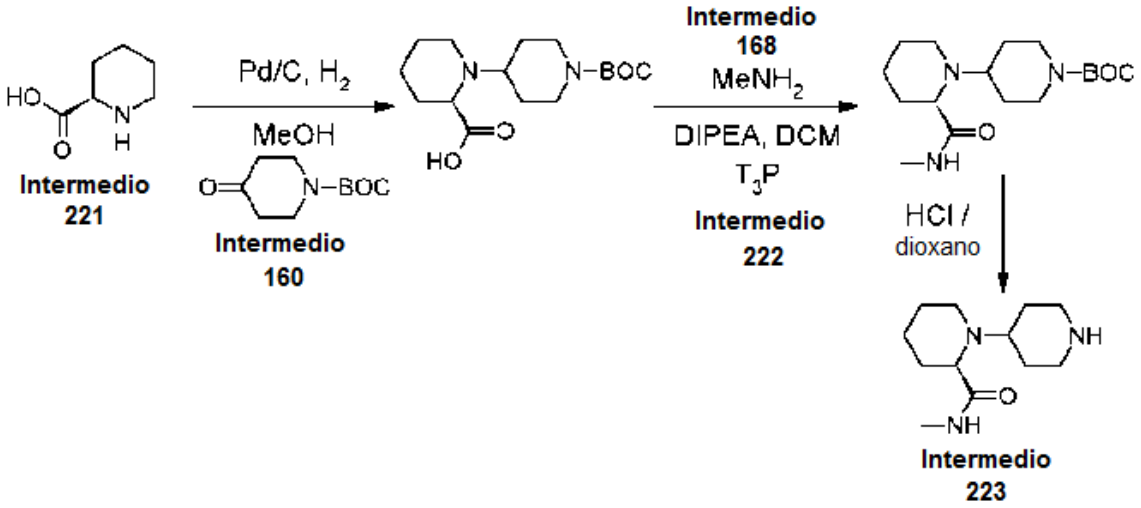
reacción se agitó a 100 ºC durante 2 horas y luego se diluyó con agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL, 3 veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto, que fue purificado mediante cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, 60-120 mesh, 0 a 35 % de EtOAC en hexano y luego 45 a 60 % de EtOAc en haxano para separar los dos regioisómeros. El regioisómero necesario, 4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidina-1-carboxilatode terc-butilo (0,160 g, 13 %) fue el segundo en eluirse de la columna y se obtuvo como un sólido.

LCMS (Método F): m/z 212 $(M\text{-}tBu+H)^+$ (ES^+), a 1,79 min, inactivo ante UV.

Se disolvió 4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,160 g, 0,60 mmol) en dioxano (3 mL). Se agregó HCl en dioxano (4M, 3 mL, 12 mmol) a 0 ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El solvente se retiró y la mezcla se trituró con dietiléter (5 mL) para proporcionar sal de clorhidrato de 4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidina, **Intermedio 195** (0,130 g, > 100 %) como un sólido. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 16

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora, formación de amida y desprotección de Boc como se ejemplificó mediante la preparación del Intermedio 223, (2R)-N-metil-1,4'-bipiperidina-2-carboxamida



A una solución de ácido R-pipecolínico (1 g, 7,75 mmol) y 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,31 g, 11,6 mmol) en MeOH (40 mL) se le agregó Pd al 10 % sobre carbón (1 g, 50 % húmedo) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en H_2 (1 atm) durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se evaporó al vacío. Este residuo en bruto se trituró en DMC (50 mL) para proporcionar ácido (R)-1'-(terc-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidina]-2-carboxílico (1,2 g,

50 %) como un sólido blanco. Este residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 9H), 1,50 - 1,59 (m, 1H), 1,75 - 1,91 (m, 4H), 1,93 - 2,05 (m, 2H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 2,35 - 2,41 (m, 1H), 2,51 - 2,69 (m, 3H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 3,55 - 3,61 (m, 1H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 4,25 - 4,36 (m, 2H).

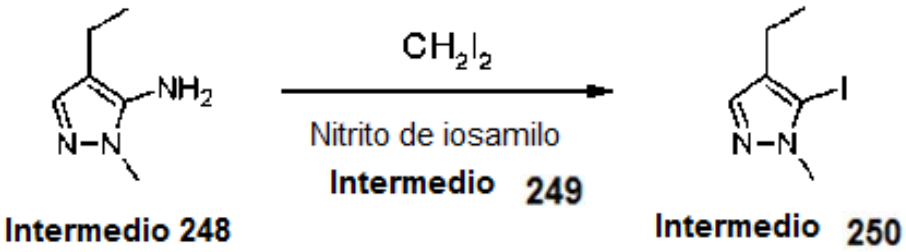
A una solución de ácido (R)-1'-(terc-butoxicarbonil)-[1,4'-bipiperidina]-2-carboxílico (1,0 g, 3,20 mmol) y $MeNH_2$ (2 M en THF, 3,2 mL, 6,41 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó DIPEA (1,75 mL, 9,60 mmol) a 0 ºC. Luego de agitar durante 10 min, se agregó anhídrido fosfónico de 1-propano [50 % de solución de acetato de etilo (4,07 mL, 6,41 mmol)] y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado ac. y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar (R)-2-(metilcarbamoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (4,1 g, 97 %) como un líquido gomoso incoloro. Este residuo en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 1,46 (s, 9H), 1,61 - 1,80 (m, 4H), 1,91 - 2,08 (m, 4H), 2,25 - 2,33 (m, 2H), 2,61 - 2,71 (m, 4H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,32 - 3,45 (m, 2H), 4,25 - 4,36 (m, 2H), 6,85 (br,s,, 1H).

A una solución de (R)-2-(metilcarbamoil)-[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (700 mg, 2,15 mmol) en dioxano (10 mL) se le agregó lentamente HCl en dioxano (4 M, 10 mL) a 0 ºC y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Esto se basificó con $NaHCO_3$ ac. sat. (10 mL) y se concentró. A la masa de reacción en bruto se le agregó MeOH/DCM al 5 % (30 mL), se agitó durante 10 min y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el **Intermedio 223**, (R)-N-metil-[1,4'-bipiperidina]-2-carboxamida (400 mg, 83 %) como un líquido gomoso marrón. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 17

El procedimiento típico para la preparación de yodopirazoles mediante reacción de Sandmayer como se ejemplifica mediante la preparación del Intermedio 250, 4-etil-5-yodo-1-metil-1H-pirazol



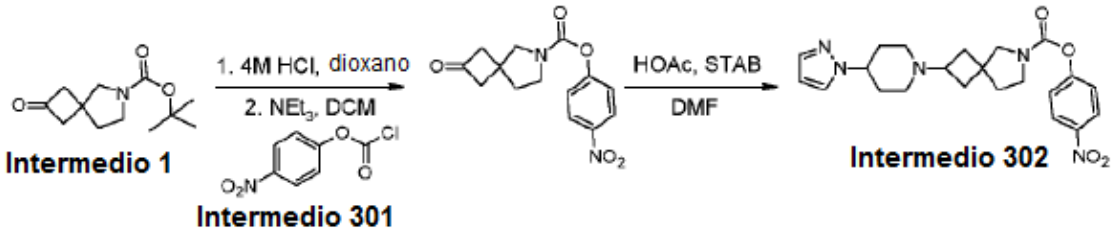
Intermedio 248 Intermedio 250

Se disolvió amina de 1-etil4-metil-1H-pirazol (0,5 g, 3,932 mmol) en diyodometano (9,0 mL) a 0-5 ºC en una atmósfera de nitrógeno seguido por la adición gota a gota de nitrito de isoamilo y la mezcla se agitó durante 2 h a 80 ºC, luego 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (100 mL) y EtOAc (250 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 250 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, gel de sílice neutro, 60-120 mesh, 30 a 50 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 4-etil-5-yodo-1-metil-1H-pirazol, **Intermedio 250** (0,5 g, 53,23 %) como una goma amarillenta clara. Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Vía 18

Procedimiento típico para la preparación de carbamatos activados mediante desprotección, formación de carbamato seguido por aminación reductora como se ejemplifica mediante

la preparación del Intermedio 302, (2R)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 6-Boc-2-oxo-6-aza-espiro[3.4]octano (4,00 g, 0,017 mol) en HCl 4 M en dioxano (25 mL) y se agitó a ta en nitrógeno durante la noche. Los solventes se retiraron al vacío para proporcionar un sólido blancuzco que se suspendió en DCM (40 mL), la mezcla de reacción se enfrió en nitrógeno hasta 0 ºC. Se agregaron Et_3N (3,60 g, 0,036 mol) y cloroformato de 4-nitrofenilo (3,767 g, 0,0187 mol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ (ac.) (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el paso a través de un cartucho separador de fase Biotage y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50g 40-63 µm, 60Å, 50 mL por min, gradiente 0 % a 6 % de MeOH/DCM]) para proporcionar 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo como un sólido amarillo

(1,40 g, 27 %).

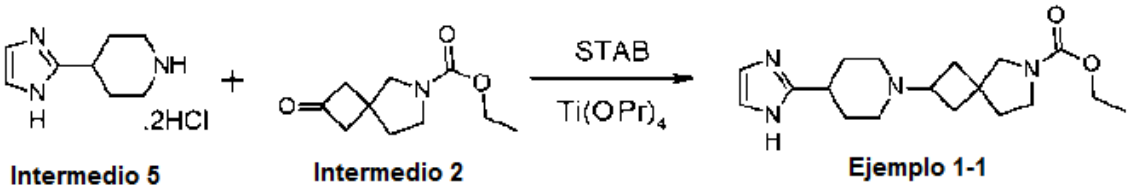
LCMS (Método C): m/z 291 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,167 min

Se disolvió 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,700 g, 2,41 mmol) en DMF (15 mL). Se agregaron 4-(1H-pirazol-1-il)piperidina (0,365 g, 2,41 mmol), ácido acético glacial (0,144 g, 2,41 mmol) y STAB (1,535 g, 7,24 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC en nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (2 mL) y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se dividió entre DCM (20 mL) y $NaHCO_3$ sat. (ac.) (20 mL), la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el pasaje a través de un cartucho de separación de fases Biotage y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25g 40-63 µm, 60Å, 25 mL por min, gradiente 0 % a 10% de MeOH / DCM]) para proporcionar 2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo, **Intermedio 302**, (0,738 g, 72 %). Los datos para el compuesto del título se encuentran en la Tabla 2.

Procedimientos sintéticos generales para los Ejemplos:

Vía a

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora con triacetoxiborhidruro de sodio como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-1, 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 5 Intermedio 2 Ejemplo 1-1

Se disolvieron diclorhidrato de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina (1,43 g, 7,1 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,60 g, 7,1 mmol) en DCM (60 mL) a ta y se agregó isopropóxido de titanio (2,31 mL, 7,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -5 ºC, luego se agregaron STAB (3,01 g, 14,2 mmol) y ácido acético (350 µL, 4,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en nitrógeno mientras se calentó hasta ta. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat ac.). (10 mL) y se diluyó con DCM, luego se filtró a través de una almohadilla de celite. Las capas se separaron y la capa

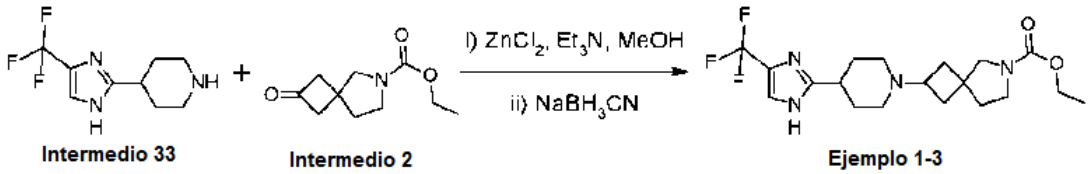
acuosa se extrajo con DCM. Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_4$. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 50 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 1 % a 10 % de MeOH en DCM con Net_3 al 0,5 %]) para proporcionar una mezcla inseparable de diastereómeros de 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (2,645 g, 98,3 %) como un sólido blanco. Se utilizó una HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, se eluyó con 28 a 38 % de MeCN/H_2O a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 218 nm para proporcionar el isómero 1 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,338 g, 14 %) como un sólido incoloro y el isómero 2 2-[4-(1H-imidazol-2- il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,369 g, 16 %) como un sólido incoloro. Los datos del **Isómero 2** se encuentran en la Tabla 3.

Vía b

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante cianoborhidruro de sodio y aminación reductora de cloruro de cinc como se ejemplifica mediante la preparación

del Ejemplo 1-3,

2-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



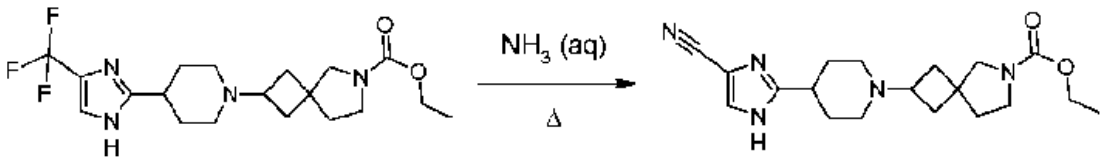
Intermedio 33 Intermedio 2 Ejemplo 1-3

Se disolvieron 4(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidina (100 mg, 0,46 mmol), 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (89 mg, 0,46 mmol), ZnCl2 (2 mg, 0,01 mmol) y trietilamina (0,3 mL, 2,28 mmol) en MeOH (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó $NaBH_3CN$ (114 mg, 1,83 mmol) en partes. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 7 h y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se dividió entre H_2O (50 mL) y EtOAc (35 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 35 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep [fase inversa (X-BRIDGE, C-18, 250x19 mm, 5 µm, 18 mL por min, gradiente 28,0 % (durante 40,0 minutos), 100 % (durante 3,0 minutos) luego 28,0 % (durante 5,0 min), NH_3 al 0,1 % en MeCN/agua] para proporcionar 2-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-

il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1** del **Ejemplo 1-3** (15 mg, 8,24 %) como un sólido amarillo y 2-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2** de **Ejemplo 1-3** (12 mg, 6,6 %) como un sólido amarillo. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía c

Procedimiento típico para la conversión de imidazol sustituido por trifluorometilo a imidazol sustituido por ciano como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-4, 2-[4-(4-ciano-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Ejemplo 1-3 Ejemplo 1-4

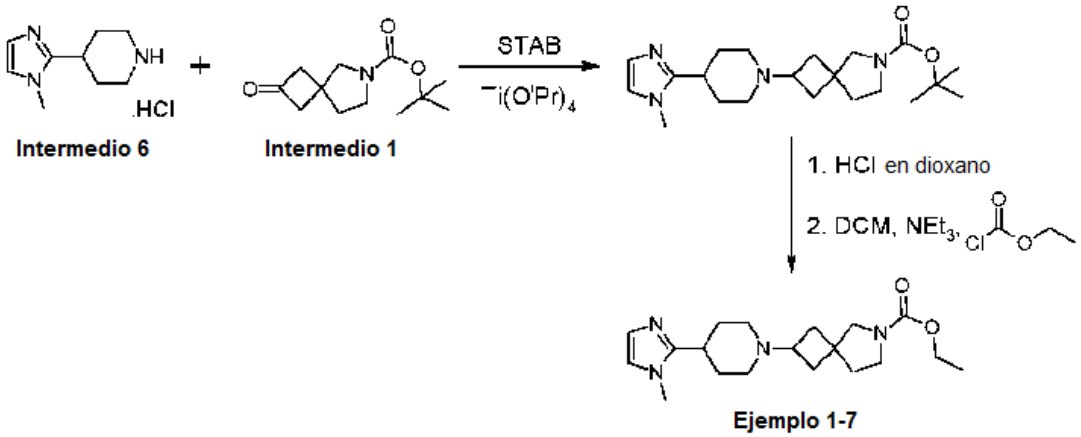
2-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-

carboxilato de etilo (200 mg, 0,50 mmol) se disolvió en una solución de NH_3 (20 mL) y se agitó a 60 ºC durante 8 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre

H_2O (60 mL) y EtOAc (40 mL), las capas acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x 40 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4). El solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep [fase inversa (DURASHELL, C-18, 250x21,2 mm, 5 µm, 22 mL por min, gradiente 25,0 % (durante 30,0 minutos), 100 % (durante 3,0 minutos) luego 25,0 % (durante 7,0 min), NH3 al 0,1 % en MeCN/agua] para proporcionar 2-(4-(4-ciano-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilate de etilo, Isómero 1 del Ejemplo 1-4 (26 mg, 14,6 %) como un sólido amarillo y 2-[4-(4-ciano-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2** de **Ejemplo 1-4** (25 mg, 14,06 %) como un sólido amarillo. Los datos del **Isómero 2** se encuentran en la Tabla 3.

Vía d

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio, desprotección de Boc y formación etilcarbamato como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-7, 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 6 Intermedio 1 Ejemplo 1-7

Se disolvieron clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-2-il)piperidina (0,244 g, 1,21 mmol) y 6-Boc-2-oxo-6-azaspiro[3,4]octano (0,273 g, 1,21 mmol) en DCM (10 mL) a ta y se agregó isopropóxido de titanio (0,4 mL, 2,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta -5 ºC, luego se agregaron STAB (0,513 g, 2,42 mmol) y ácido acético (27 µL, 480 µmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en nitrógeno mientras se calienta hasta ta. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat. ac.). (10 mL) y se diluyó con DCM, luego se filtró a través de una almohadilla de celite. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas de DCM combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron en $MgSO_4$. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 50 mL por min, gradiente 1 % a 10 % de MeOH en

DCM]) para proporcionar una mezcla de isómeros de diastereómeros de 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (0,330 g, 72 %) como una goma amarilla.

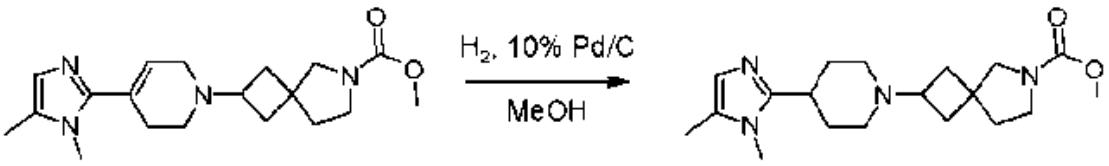
LCMS (Método A): m/z 374 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,68 min, inactivo ante UV.

Se disolvió 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo (0,326 g, 0,87 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,2 mL, 5,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Luego, los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (17 mL) y trietilamina (0,49 mL, 3,49 mmol). Se agregó cloroformiato de etilo (125 µL, 1,31 mmol) gota a gota y la solución se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ (ac.) (75 mL) y DCM (75 mL), se extrajo (2 x 75 mL) y los extractos combinados con DCM se lavaron con salmuera (20 mL), luego se secaron en $MgSO_4$. Luego de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60Å, 50 mL por min, gradiente 1% a 10% de MeOH / DCM]) para proporcionar 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

como un aceite marrón como una mezcla de diastereómeros (0,25 g, 83 %). Se utilizó una HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, se eluyó con 38 a 48% de MeCN/H_2O a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 218 nm para proporcionar el 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1** del **Ejemplo 1-7** (0,044 g, 15 %) como un sólido incoloro y el isómero 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2** del **Ejemplo 1-7** (0,031 g, 10 %) como un aceite incoloro. Los datos del **Isómero 2** se encuentran en la Tabla 3.

Vía e

Procedimiento típico para la hidrogenación de compuestos que contienen 3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilo para proporcionar los compuestos que contienen piperidinilo como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-9, 2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo



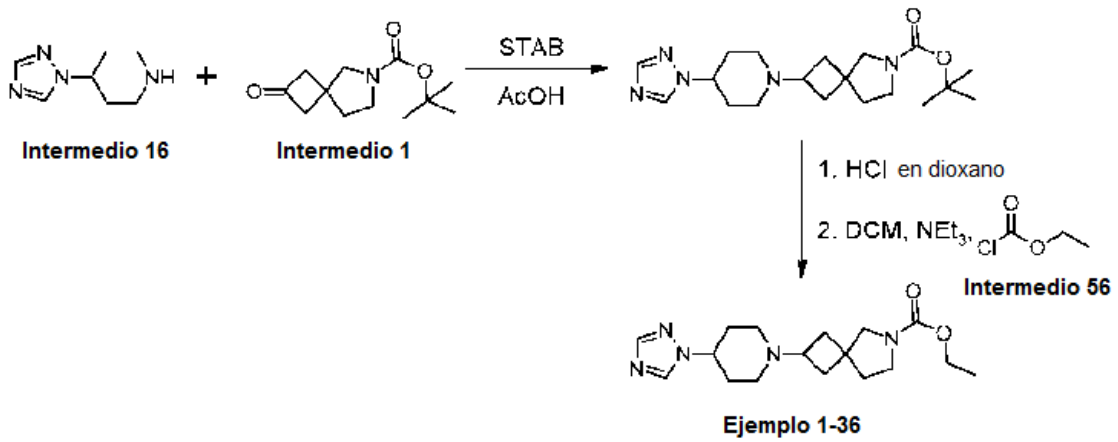
Ejemplo 1-9

Se disolvieron 2-(4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo (102 mg, 0,29 mmol) [sintetizado mediante la vía d y los **Intermedios 3 y 34**] en MeOH (10 mL) y se agregó Pd/C al 10 % (25 mg). La mezcla de reacción se purgó con gas H_2 y luego se agitó a 25 ºC durante 20 h en un globo de H_2. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH, los solventes del filtrado se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 150x30 mm, 5 µm, 40 mL por min, gradiente 30 % (durante 12,00 minutos), 100 % (durante 14,00 minutos), luego 30 % (durante 14,01 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua] para proporcionar 2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo, **Isómero 1 del Ejemplo 1-9** (5,6 mg, 5,8 %) como una goma incolora y 2-[4-(1,5-dimetil-1 H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo, **Isómero 2 del Ejemplo 1-9**, (11,6 mg, 11,7 %) como una goma incolora. Los datos del **Isómero 2** se

encuentran en la Tabla 3.

Vía f

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio, desprotección de Boc y formación etilcarbamato como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-36, 2-[4-(1H-1,2,4-triazoi-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se disolvieron 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidina (0,152 g, 1,0 mmol) y 6-Boc-2-oxo-6-azaspiro[3,4]octano (0,222 g, 1,05 mmol) en DCM (10 mL) en N_2 a ta y se agregó ácido acético (0,13 mL, 2,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se agregó STAB (0,53 g, 2,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat. ac.). (30

mL), se extrajo con DCM (4 x 25 mL) y las capas de DCM combinadas se pasan a través de un separador de fases Biotage. Los solventes se retiró al vacío para proporcionar una mezcla en bruto de diastereómeros de 2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo que se utilizó sin purificación.

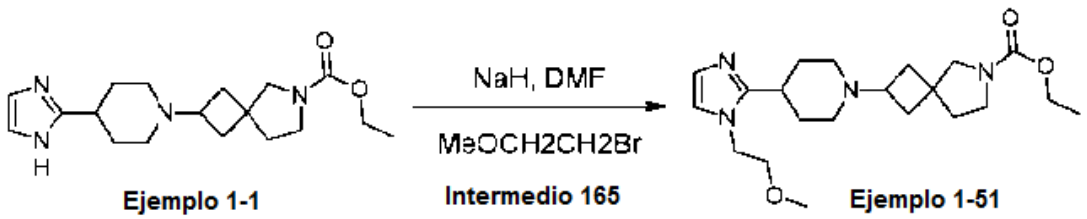
LCMS (Método C): m/z 362 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,58 min y 1,61 min, inactivo ante UV.

Se disolvió 2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de terc-butilo en bruto (1,0 mmol asumido) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,2 mL, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se agregó NEt_3 (0,70 mL, 5,0 mmol). Se agregó cloroformato de etilo (0,14 mL, 1,5 mmol) gota a gota y la solución se agitó a ta durante la noche. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ (ac.) (40 mL), se extrajo con DCM (4 x 40 mL) y las capas de DCM combinadas se pasan a través de un separador de fases Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 40 mL por min,

gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para proporcionar una mezcla inseparable de diastereómeros de 2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo. Se utilizó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 25 a 55 % de MeCN/solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde Solvente B es 0,2 % de (28 % de NH_3/H_2O) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar 2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 de Ejemplo 1-36**, (0,026 g, 8 %) como un sólido incoloro y 2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 1-36** (0,026 g, 8 %) como un sólido incoloro. Los datos del **Isómero 2** se encuentran en la Tabla 3.

Vía g

Procedimiento típico para la alquilación de compuestos que contienen imidazol mediante el uso de hidruro de sodio en DMF como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-51, 2-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



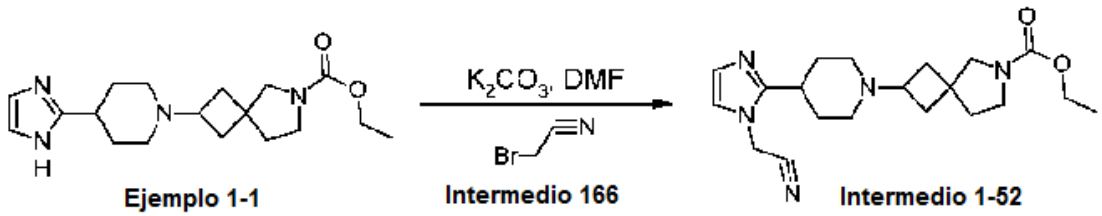
La mezcla de diastereómeros de 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (150 mg, 0,45 mmol) se disolvió en DMF anhídrido (3 mL), se trató con una suspensión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (27 mg, 0,68 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. Se agregó éter de metilo de 2-bromoetilo (0,051 mL, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró para retirar el DMF. El residuo se disolvió se disolvió en MeOH y se concentró en sílice ultrrápida (5 mL). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å], 30 mL por min, 0 a 20 % de Solvente A en DCM, donde el Solvente A es 10 % de (NH3/MeOH 7 M) en MeOH) para proporcionar una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (159 mg, 90 %). Esta mezcla se disolvió en MeOH y la solución se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x

30 mm, eluido con 15 a 45 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar 2-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 1-51**, (54 mg, 31 %) y 2-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 1-51** (27 mg, 15 %).

Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía h

Procedimiento típico para la alquilación de compuestos que contienen imidazol mediante el uso de carbonato de potasio en DMF como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-52, 2-{4-[1-(cianometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



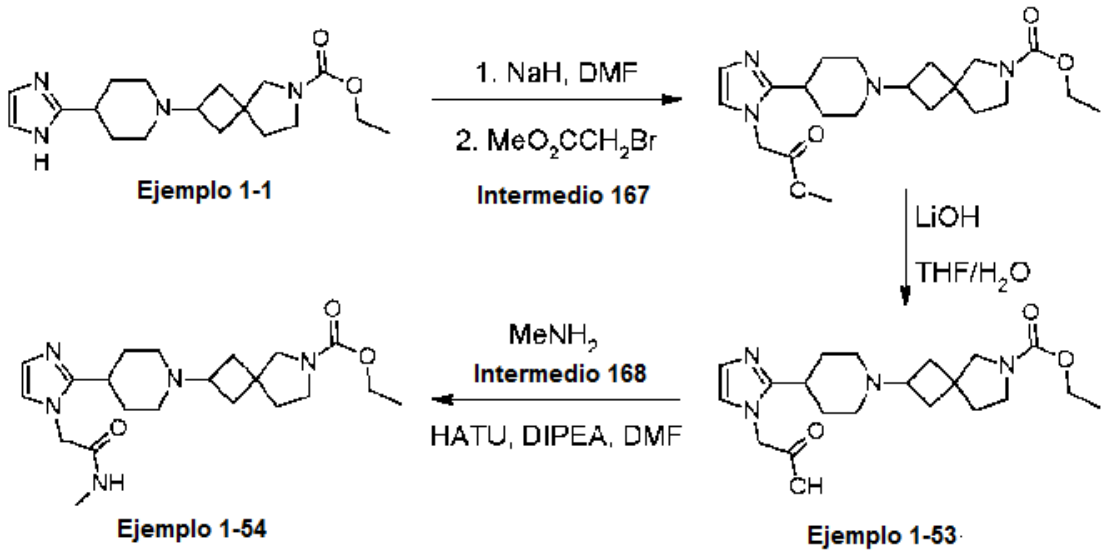
Una mezcla de diastereómeros de 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de

etilo (150 mg, 0,45 mmol) se disolvió en DMF anhídrido (3 mL). Se agregaron carbonato de potasio (187 mg, 1,4 mmol) y bromoactonitrilo (0,114 mL, 1,6 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante dos noches. La mezcla se concentró para retirar el DMF. El residuo se disolvió se disolvió en MeOH y se concentró en sílice ultrrápida (5 mL). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å], 30 mL por min, 0 a 20 % de Solvente A en DCM, donde el Solvente A es 10 % de (NH3/MeOH 7 M) en MeOH) para proporcionar una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[1-(cianometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (91 mg, 54 %). Esta mezcla se disolvió en MeOH y la solución se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 15 a 45 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar 2-{4-[1-(cianometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 1-52**, (8 mg, 5 %) y 2-{4-[1-(cianometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 1-52** (5 mg, 3 %). Los datos del

Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Ruta i

Procedimiento para la preparación del Ejemplo 1-53, ácido (2-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-1-il)acético y el Ejemplo 1-54, 2-(4-{1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se hizo reaccionar una mezcla de diastereómeros de 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (500 mg, 1,5 mmol) con una dispersión al 60 % de hidruro de sodio en aceite mineral (90 mg, 2,3 mmol) y bromoacetato de metilo (0,171 mL, 1,8 mmol) en DMF (10 mL) mediante el uso del método de la **Vía g** para proporcionar una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[1-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-

imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (393 mg, 65 %).

LCMS (Método C): m/z 405 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,12 y 1,17 min, débilmente activo ante UV.

La mezcla de diastereómeros de 2-{4-[1-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (180 mg, 0,45 mmol) se agitó con monohidrato de hidróxido de litio (75 mg, 1,8 mmol) en THF (4 mL) y H_2O (1 mL) a ta durante 5 días. La mezcla se concentró para retirar el THF, se acidificó con HCl acuoso 1 M y se concentró para proporcionar la mezcla en bruto de diastereómeros de ácido (2-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-1-il)acético (0,4 g, > 100 %). Se disolvieron aproximadamente 0,2 g de esta mezcla en MeOH y la solución se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa mediante el uso de una columna de Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110AAxia, 100x30 mm, eluida con 5 a 15 % de MeCN/Solvato B durante 14,4 min a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y recolectar las fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar ácido (2-{1- [6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-1 H-

imidazol-1-il)acético,

Isómero 1 del Ejemplo 1-53, (30 mg, 17 %) y ácido (2-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-1-il)acético, **Isómero 2 del Ejemplo 1-53** (22 mg, 13 %).

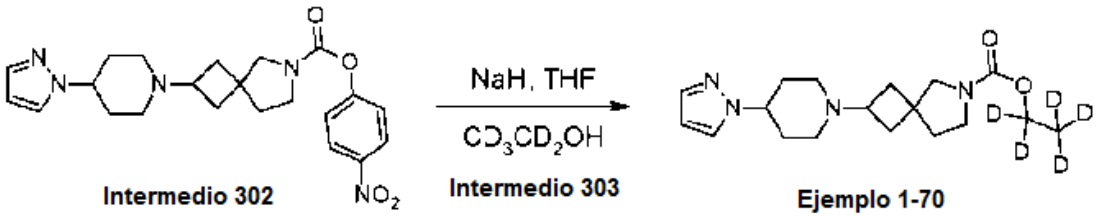
Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

La mezcla en bruto restante de diastereómeros de ácido (2-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-1 H-imidazol-1-il)acético, **Ejemplo 1-53** (0,2 g, 0,22 mmol asumidos) se disolvió en DMF (3 mL) y se trató con diisopropiletilamina (0,155 mL, 0,89 mmol) y una solución de metilamina en metanol (2 M, 0,33 mL, 0,66 mmol). Luego se agregó HATU (0,127 g, 0,33 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró para retirar el DMF, el residuo se disolvió en una mezcla de DCM y MeOH y se concentró en sílice ultrarrápida (10 mL). El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å], 30 mL por min, 0 a 20 % de Solvente A en DCM, donde el Solvente A es 10 % de (NH3/MeOH 7 M) en MeOH) para proporcionar una mezcla de diastereómeros de 2-(4-{1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo. Esta mezcla se disolvió en MeOH y la solución se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 15 a 45 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar 2-(4-{1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 1-54**, (9 mg, 4 %) y 2-(4-{1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 1-54** (6 mg, 3 %). Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía j

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de carbamato, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 1-70, 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



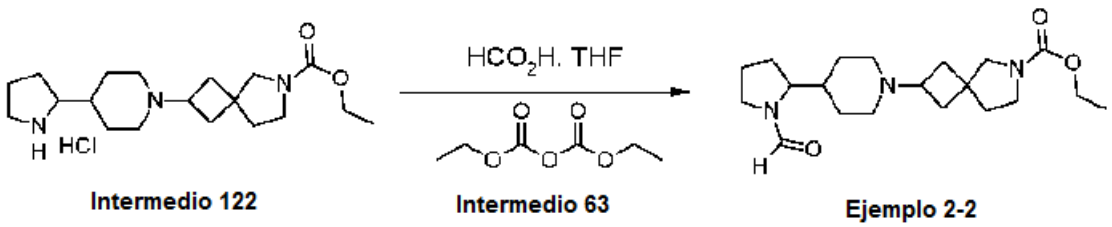
Intermedio 302 — Intermedio 303 — Ejemplo 1-70

Se suspendió 2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo (0,125 g, 0,294 mmol) en THF anhídrido (4 mL) y se sonificó para provocar disolución. Se agregó hidruro de sodio, una dispersión al 60 % en aceite mineral (0,026 g, 0,647 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en nitrógeno durante 10 minutos. Se agregó etanol-1,1-2,2,2-d5 (0,150 g, 2,94 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en nitrógeno durante la noche. Se agregó agua (1 mL) a la mezcla de reacción y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se dividió entre DCM (20 mL) y $NaHCO_3$ sat. (ac.) (10 mL), la capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el paso a través de un cartucho separador de fases Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g, 40-63 µm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex

Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 20 a 50 % de MeCN/solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el Solvente B es 0,2 % de (28 % de NH_3/H_2O) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar 2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de ($^2H_5$)etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 1-70**, (0,017 g, 17 %) como un sólido blanco y 2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de ($^2H_5$)etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 1-70**, (0,013 g, 13 %) como un sólido blanco. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía k

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de formamida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-2, 2-[4-(1-formilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

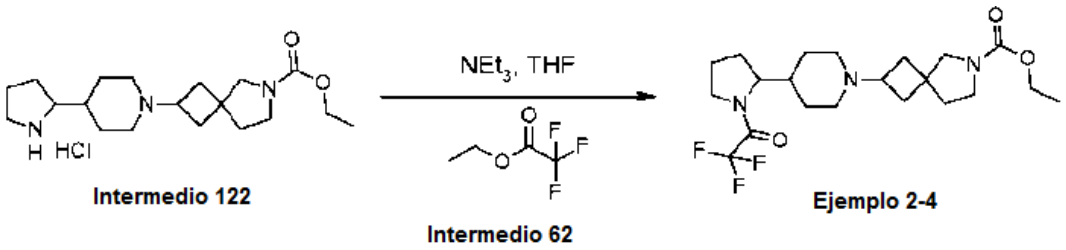


Intermedio 122 Intermedio 63 Ejemplo 2-2

Se agitó una mezcla de ácido fórmico (2 mL) y anhídrido acético (0,1 mL, 1,43 mmol) a 60 ºC durante 1 h, luego la reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó una mezcla de diasterómeros de 2-(4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (100 mg, 0,30 mmol) en THF (2 mL) gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 ºC durante 8 h, se ajustó hasta un pH básico, luego la mezcla de reacción se dividió entre H_2O (40 mL) y EtOAc (25 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en Na_2SO_4. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 150x30 mm, 5 µm, 40 mL por min, gradiente 30 % (durante 12,00 minutos), 100 % (durante 14,00 minutos), luego 30 % (durante 14,01 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua] para proporcionar 2-[4-(1-formilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-2** (14,6 mg, 13,0 %) como una goma amarilla y 2-[4-(1-formilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-2**, (12,5 mg, 11,1 %) como una goma amarilla. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía L

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-4, 2-{4-[1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

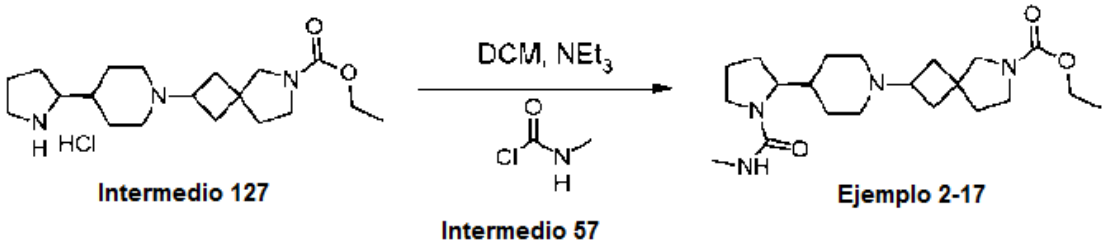


Se disolvieron 2-(4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (50 mg, 0,15 mmol) y NEt_3 (0,06 mL, 0,45 mmol) en THF (3 mL) a ta. Se agregó 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (0,03 mg, 0,22 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (40 mL) y EtOAc (25 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4). Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 150x30 mm, 5 µm, 40 mL por min, gradiente 30 % (durante 12,00 minutos), 100 % (durante 14,00 minutos), luego 30 % (durante 14,01 minutos), amoníaco al 0,1 % en

acetonitrilo/agua] para proporcionar 2-{4-[1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, Isómero 1 del Ejemplo 2-4 (5,5 mg, 8,0 %) como una goma amarilla y 2-{4-[1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, Isómero 2 del Ejemplo 2-4, (6,2 mg, 9,7 %) como una goma amarilla. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía m

Procedimiento típico para la preparación de amida/carbamato/urea mediante la formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-17, 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 127 — Intermedio 57 — Ejemplo 2-17

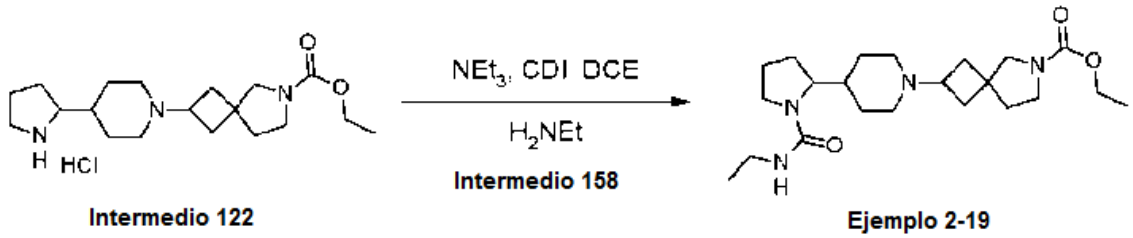
Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (2,10 g, 5,65 mmol) en DCM (20 mL) y trietilamina (1,54 mL, 11,1 mmol). Se agregó cloruro de

metilaminoformilo (620 mg, 6,63 mmol) y la solución se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió luego en NaOH 1 M (ac.) (50 mL), se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se pasaron a través de un separador de fases Biotage y se concentraron al vacío para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como un sólido amarillo y como una mezcla de diastereómeros (1,79 g, 82 %). Se utilizó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, eludida con 25 a 35 % de MeCN/0,2 % de amoníaco en H_2O (v/v) a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-17**, 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,78 g, 36 %) como un aceite incoloro y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-17**, 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,67 g, 31 %) como un aceite incoloro. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía n

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas

mediante formación de urea/carbamato como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-19, 2-{4-[1-(etilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



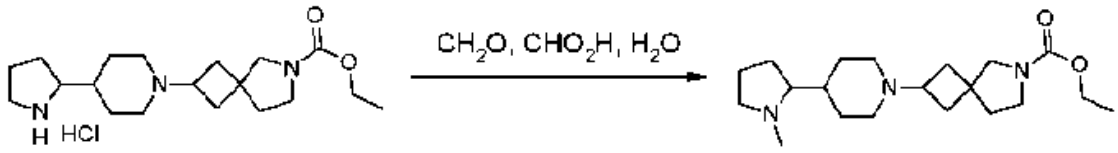
Intermedio 122 — Intermedio 158 — Ejemplo 2-19

Una mezcla de diastereómeros de 2-(4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (100 mg, 0,30 mmol), dietilamina (0,3 mL, 0,60 mmol) y se disolvió NEt_3 (0,1 mL, 0,90 mmol) en DCE (5 mL) a ta. Se agregó CDI (145 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (40 mL) y EtOAc (25 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep [HPLC de fase inversa (X-BRIDGE, C-18, 250x19 mm, 5 µm, 15 mL por min, gradiente 30,0 % a 38,0 % (durante 25,0 minutos), 100,0 % (durante 3,0 minutos) luego 30,0 % (durante 2,0 minutos), NH_3 al 0,1 % en MeCN/agua] para proporcionar 2-(4-(1-(etilcarbamoil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-19**, (7,5 mg, 6,20 %) como una goma amarilla y 2-(4-(1-(etilcarbamoil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-19** (8,1 mg, 6,60 %) como una goma amarilla. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía o

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-22, 2-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



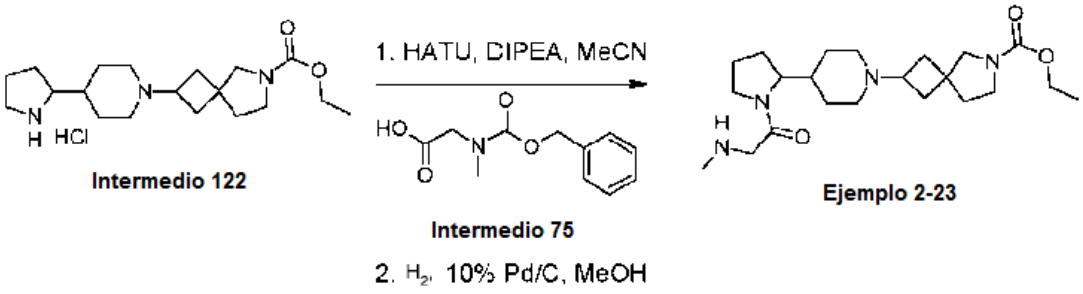
Intermedio 122 Ejemplo 2-22

Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-(4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (200 mg, 0,60 mmol) y formaldehído (sol. al 40 %, 1,01 mL, 3,60 mmol) en H_2O (2 mL) a 25 ºC. Se agregó ácido fórmico (0,303 mL, 0,90 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 70 ºC durante 14 h. La mezcla de

reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ (5 mL), luego la mezcla de reacción se dividió entre H_2O (50 mL) y EtOAc (35 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 35 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron en Na_2SO_4. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante Prep HPLC [HPLC de fase inversa (X-Bridge,C-18, 250x19,0 mm, 5 µm, 14 mL por min, gradiente 37 % (durante 28,0 minutos), 100 % (durante 4,0 minutos) luego 37 %(durante 3,0 minutos), 0,1 % de NH3 en MeCN/agua] para proporcionar 2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-22** (12 mg, 5,80 %) como una goma amarilla y 2-(4-(1-metilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-22**, (11 mg, 5,30 %) como una goma amarilla. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía p

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-23, 2-{4-[1-(N-metilglicil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



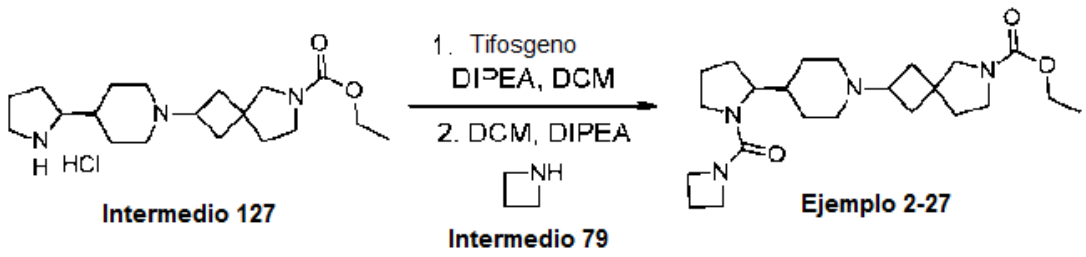
Se disolvió N-[(benciloxi)carbonil]-N-metilglicina (73 mg, 0,33 mmol) en acetonitrilo (5 mL) seguido por la adición de HATU (170 mg, 0,45 mmol) y DIPEA (0,2 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, seguido de la adición de una mezcla de diastereómeros de 2-(4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (100 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (50 mL) y EtOAc (35 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 35 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 y los solventes se retiraron al vacío. Finalmente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (alúmina básica normal, activada, 0,5 % de 1,0 % de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(4-(1-(N-((benciloxi)carbonil)-N-metilglicil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octane-6-carboxilate de etilo (130 mg, 80,74 %)

como una goma marrón. Se disolvió 2-(4-(1-(N-((benciloxi)carbonil)-N-metilglicil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (130 mg, 0,24 mmol) en MeOH (10 mL) seguido por la adición de Pd/C (base seca, 13 mg). La reacción se purgó entonces con gas H_2 y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite y se lavó con metanol, luego el filtrado se secó sobre Na_2SO_4 y los solventes se retiran al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep [HPLC fase inversa (X-BRIDGE, C-18, 250x19 mm, 5 µm, 15 mL por min, gradiente 20,0 % a 35,0 % (durante 30,0 minutos), 100,0 % (durante 3,0 minutos) luego 20,0 % (durante 2,0 minutos), NH3 al 0,1 % en MeCN/agua] para proporcionar 2-(4-(1-(metilglicil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-23** (9,0 mg, 9,27 %) como una goma amarilla y 2-(4-(1-(etilcarbamoil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 de Ejemplo 2-23** (8,0 mg, 8,50 %) como una goma amarilla. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía q

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas

mediante la formación de urea, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-27, 2-{4-[(2S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 127 **Intermedio 79** **Ejemplo 2-27**

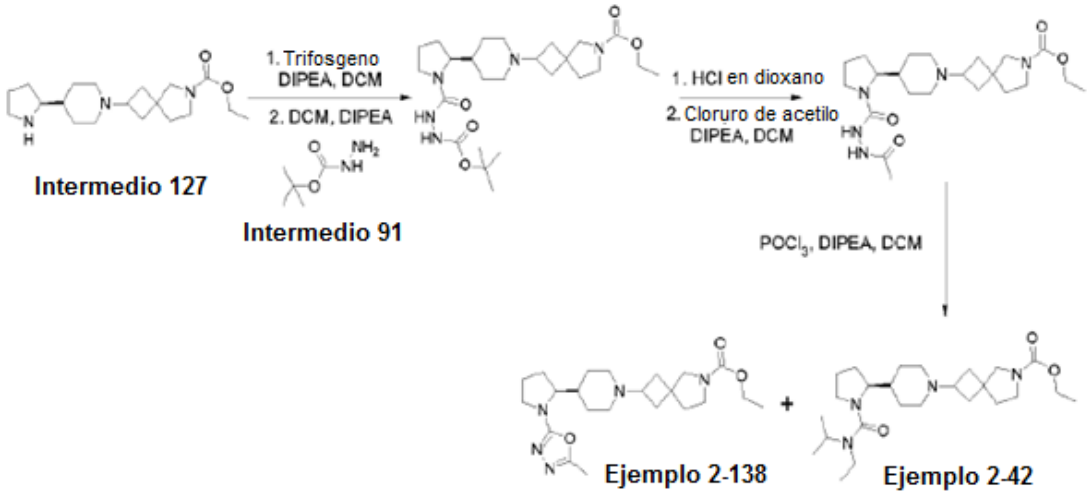
Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (100 mg, 0,291 mmol) en DCM (5 mL) y diisopropiletilamina (0,099 mL, 0,58 mmol). Se agregó trifosgeno (88 mg, 0,291 mmol) a 0 ºC y la solución se calentó hasta ta y se agitó durante 1 h. Luego la mezcla se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con H_2O (70 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y los extractos de DCM combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se agregaron azetidina (0,020 mL, 0,291 mmol) y diisopropiletilamina (0,256 mL, 1,48 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h. Luego, la mezcla se diluyó con DCM (50 mL) y se lavó con H_2O (70 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y los extractos

de DCM combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como un sólido amarillo y como una mezcla de diastereómeros. El residuo se purificó mediante HPLC prep [HPLC de fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 20 mm, 5 µm, 18,0 mL por min, gradiente 0 % a 50 % (durante 15,0 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo y amoníaco al 0,1 % en H_2O para proporcionar (S)-2-(4-(1-(azetidina-1-carbonil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-27** (20 mg, 16,12 %) como una goma incolora y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-27** (20 mg, 16,12 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía r

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de urea y deshidratación como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-42, 2-(4-{(2S)-1-[etil(propan-2-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo y el Ejemplo 2-138, 2-{4-[(2S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (164 mg, 0,403 mmol) en DCM (2 mL) y diisopropiletilamina (0,209 mL, 1,21 mmol). Se agregó trifosgeno (43 mg, 0,145 mmol) a 0 ºC y la solución se calentó hasta ta y se agitó durante 18 h. A esta mezcla se agregó carbazato de terc-butilo (108 mg, 0,82 mmol) y diisorpopiletilamina (0,142 mL, 0,82 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h. Luego la mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (ac.)(2 x 20 mL). Las capas acuosas se extrajeron con DCM (20 mL) y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se pasaron a través de un separador de fases de Biotage y se

concentraron al vacío para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-(terc-butilcarbazoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como un aceite amarillo y como una mezcla de diastereómeros (192 g, 97 %).

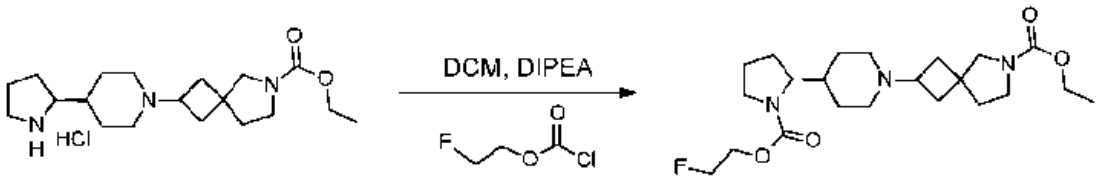
LCMS (Método D): m/z 494 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,83 min y 1,87 min, inactivo ante UV.

El producto en bruto se disolvió en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2,0 mL, 8,0 mmol) y DCM (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Luego, los volátiles se retiraron al vacío, antes de que la mezcla de reacción se disolviera nuevamente en DCM (2 mL) y diisopropiletilamina (0,142 mL, 0,82 mmol). Se agregó cloruro de acetilo (0,031 mL, 0,428 mmol) a 0 ºC y la solución se calentó hasta ta y se agitó durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío y se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. El residuo se disolvió en tolueno (2 mL) y diisorpopiletilamina (0,135 mL, 0,78 mmol) y se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó oxicloruro de fósforo (0,182 mL, 1,945 mmol) y la reacción se agitó a 110 ºC durante 30 minutos, antes de que la reacción se enfriara hasta ta y se inactivara con agua helada (20 mL). Luego la mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con $NaOH_{(ac.)}$ 1 M (2 x 20 mL). Las capas acuosas se

extrajeron con DCM (3 x 20 mL) y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se pasaron a través de un separador de fases Biotage y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, elución con 25 a 45 % de MeCN/0,2 % de amoníaco en H_2O (v/v) a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-42**, 2-(4-{(2S)-1-[etil(propan-2-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,7 mg, 1 %) como un aceite incoloro, el **Isómero 2 del Ejemplo 2-42,** 2-(4-{(2S)-1-[etil(propan-2-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (1,6 mg, 1 %) como un aceite incoloro, **Isómero 1 del Ejemplo 2-138**, 2-{4-[(2S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (3,9 mg, 2,5 %) como un aceite incoloro y el **Isómero 2 de Ejemplo 2-138**, 2-{4-[(2S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (3,0 mg, 2 %) como un aceite incoloro. Los datos de los Isómeros 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía s

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de carbamato, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-47, 2-(4-{(2S)-1-[(2-fluoroetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



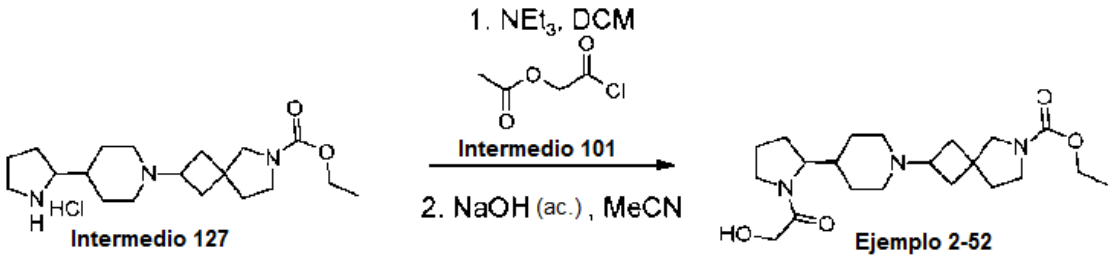
Intermedio 127 Intermedio 96 Ejemplo 2-47

Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,15 g, 0,44 mmol) y diisorpopiletilamina (0,152 mL, 0,89 mmol) se disolvió en DCM (5 mL), luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC. Se agregó cloroformiato de 2-fluoroetilo (0,062 g, 0,492 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y DCM (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep [HPLC de fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 20 mm, 5 µm, 18,0 mL por min, gradiente 0 % a 35 %

(durante 52 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo y amoníaco al 0,1 % en agua para proporcionar 2-(4-{(2S)-1-[(2-fluoroetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-47** (17 mg, 8,9 %) como una goma amarilla y 2-(4-{(2S)-1-[(2-fluoroetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-47** (19 mg, 10 %) como una goma amarilla. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía t

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-52, 2-{4-[(2S)-1-(hidroxiacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

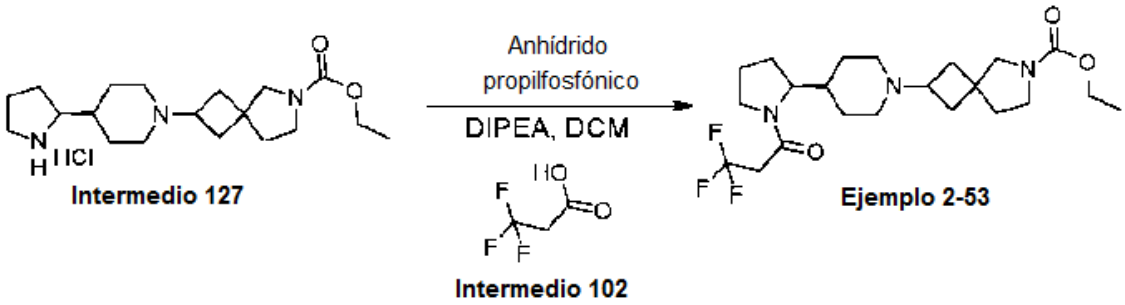


Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,2 g, 0,541 mmol) y trietilamina (0,152 mL,

1,1 mmol) se disolvió en DCM (5 mL), luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó cloruro de acetoxiacetilo (0,080 g, 0,591 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los volátiles se retiraron al vacío, luego de que el residuo se disolvió en acetonitrilo (25 mL) y una solución de NaOH al 20 % en agua (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep [HPLC de fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 20 mm, 5 µm, 18,0 mL por min, gradiente 0 % a 30 % (durante 35,0 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo y amoníaco al 0,1 % en agua para proporcionar (S)-2-(4-(1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octane-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-52**, (8 mg, 8,3 %) como una goma incolora y (S)-2-(4-(1-(2-hidroxiacetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-52** (12 mg, 12,24 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía u

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-53, 2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

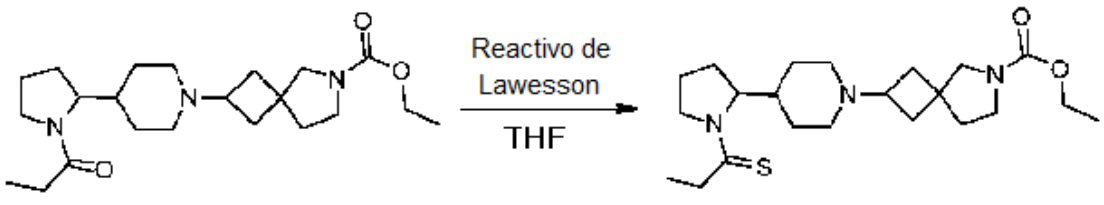


Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,12 g, 0,36 mmol) y diisorpropiletilamina (0,123 mL, 0,71 mmol) se disolvió en DCM (10 mL), seguido por la adición de ácido trifluoropropaniónico (0,045 g, 0,394 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agregó anhídrido propilfosfónico (0,140 g, 0,462 mmol solución al 50 % de EtOAc) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (20 mL) y DCM (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron en Na_2SO_4 y solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep [HPLC de

fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 20 mm, 5 µm, 18,0 mL por min, gradiente 0 % a 30 % (durante 27,0 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo y amoníaco al 0,1 % en agua para proporcionar (S)-2-(4-(1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-53** (9 mg, 6,0 %) como una goma incolora y (S)-2-(4-(1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-53** (9 mg, 6,0 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía v

Procedimiento típico para la preparación de tioamidas mediante un reactivo de Lawesson como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-58, 2-{4-[(2S)-1-propanotioilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

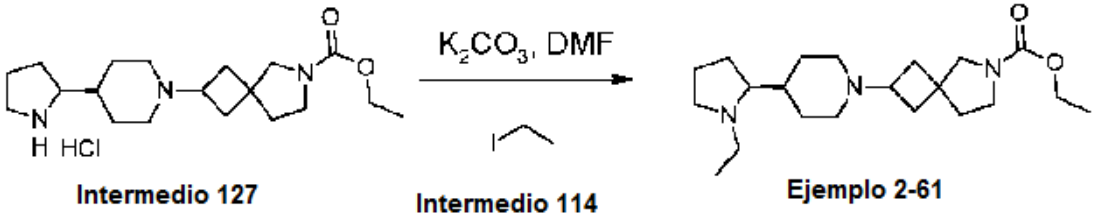


Ejemplo 2-7 **Ejemplo 2-58**

Se disolvió 2-{4-[(2S)-1-propanoilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,341 g, 0,87 mmol) en THF (4 mL) seguido por la adición de un reactivo de Lawesson (0,265 g, 0,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante 24 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y la mezcla de reacción se dividió entre NaOH $_{(ac.)}$ 1 M (50 mL) y DCM (30 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con metabisulfito de sodio $_{(ac.)}$ al 5 %, se secaron Na_2SO_4 y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30mm eludido con 25 a 45% de MeCN/0,2 % de amoníaco en H_2O (v/v) a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-58**, 2-{4-[(2S)-1-propanotioilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (14,1 mg, 4 %) como un aceite amarillo y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-58**, 2-{4-[(2S)-1-propanotioilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (7,6 mg, 2 %) como un aceite amarillo. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía w

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-61, 2-{4-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



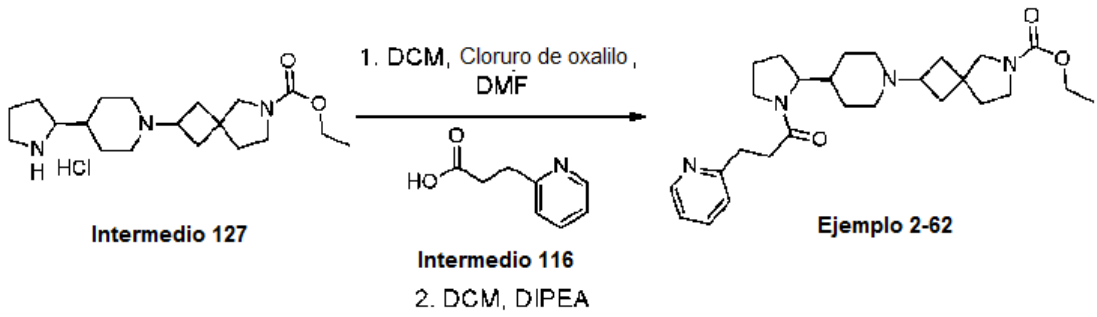
Intermedio 127 Intermedio 114 Ejemplo 2-61

Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,100 g, 0,29 mmol) y carbonato de potasio (0,123 mg, 0,89 mmol) en DMF (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 2 horas y luego se agregó yodoetano (0,049 g, 0,31 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 62 horas. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 150x19 mm, 5 µm, 20 mL por min, gradiente 35 % (durante 0,01 minutos), 100 % (durante 25,01 minutos), luego 35 % (durante 30,00 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua] para proporcionar (S)-2-(4-(1-

etilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-zaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-61** (43 mg, 38,8 %) como una goma incolora y (S)-2-(4-(1-etilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-61**, (26 mg, 23,1 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía x

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de amida s, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-62, 2-(4-{(2S)-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

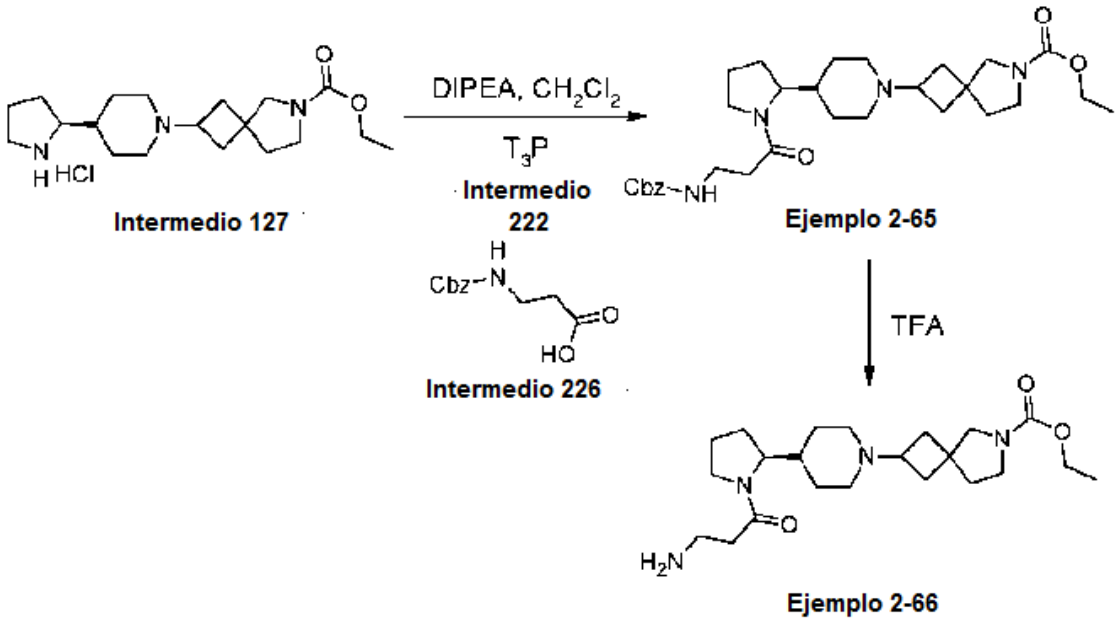


A una solución de cloruro de oxalilo (0,065 mL, 0,768 mmol) en DCM (2 mL) a 0 ºC se le agregó ácido 2-piridinapropiónico (106 mg, 0,704 mmol) y DMF (1 gota). Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-

il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (262 mg, 0,640 mmol) en DCM (1 mL) y diisopropiletilamina (0,355 mL, 2,049 mmol) y se agregó a la solución, que se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió luego en NaOH (ac.) 1 M (50 mL), se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera (50 mL), luego se pasaron a través de un separador de fases Biotage y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(4-{(2S)-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como un aceite negro como una mezcla de diastereómeros (0,245 g, 82 %). Se utilizó una HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, eludido con 25 a 45 % de MeCN/0,2 % de amoníaco en H_2O (v/v) a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-62**, 2-(4-{(2S)-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,042 g, 14 %) como un aceite incoloro y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-62**, 2-(4-{(2S)-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,030 g, 10 %) como un aceite incoloro. Los datos el 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía y

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante formación de amida y desprotección de CBZ como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-65, 2-{4-[(2S)-1-{N-[(benciloxi)carbonil]-β}-alanil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo y el Ejemplo 2-66, 2-{4-[(2S)-1-(β-alanil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (100 mg, 0,298 mmol) y DIPEA (0,102 mL, 0,597 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), se enfrió hasta 0 ºC

y se agregó Z-β-ala-OH (0,066 g, 0,298 mmol) seguido de anhídrido fosfónico de propano (0,123 g, 0,388 mmol, 50 % en acetato de etilo). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 ºC durante 3 h, se dividió entre H_2O (70 mL) y CH_2Cl_2 (50 mL) y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se retiró al vacío para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-{N-[(benciloxi)carbonil]-β-alanil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (100 mg, 71,4 %) como una goma incolora que fue utilizada directamente sin purificación para la síntesis del **Ejemplo 2-66**.

LCMS (Método I): m/z 541 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,38 y 4,51 min, inactivo ante UV.

El residuo podría purificarse mediante HPLC prep [HPLC de fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 20 mm, 5 µm, 18,0 mL por min, gradiente 0 % a 50 % (durante 15,0 minutos), 0,1 % de amoníaco en acetonitrilo y 0,1 % amoníaco en agua para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-{N-[(benciloxi)carbonil]-β-alanil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-65** (20 mg, 12,5 %) como una goma incolora y 2-{4-[(2S)-1-{N-

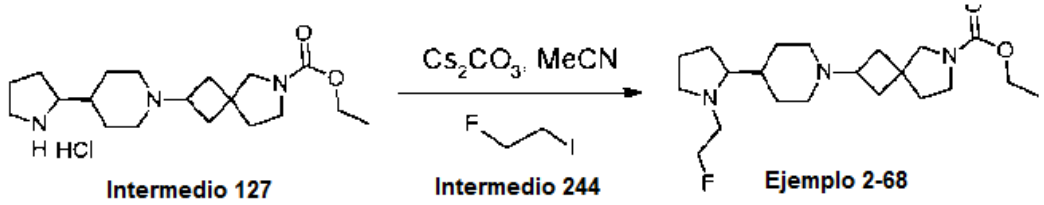
[(benciloxi)carbonil]-β-alanil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-65** (20 mg, 12,5 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-1-{N-[(benciloxi)carbonil]-β-alanil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (100 mg, 0,185 mmol) en TFA (2,0 mL). La solución resultante se agitó a 80 ºC durante 3 h, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC prep (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 19 mm, 5 um, 13,0 mL por min, gradiente 0 % a 30 % (durante 30,0 minutos), 0,1 % de amoníaco en acetonitrilo y 0,1 % de amoníaco en agua para proporcionar el (S)-2-(4-(1-(3-aminopropanoil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-66** (2 mg, 2,63 %) como una goma incolora y (S)-2-(4-(1-(3-aminopropanoil)pyrrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-66** (3 mg, 4,0 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía z

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas

mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-68, 2-{4-[(2S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



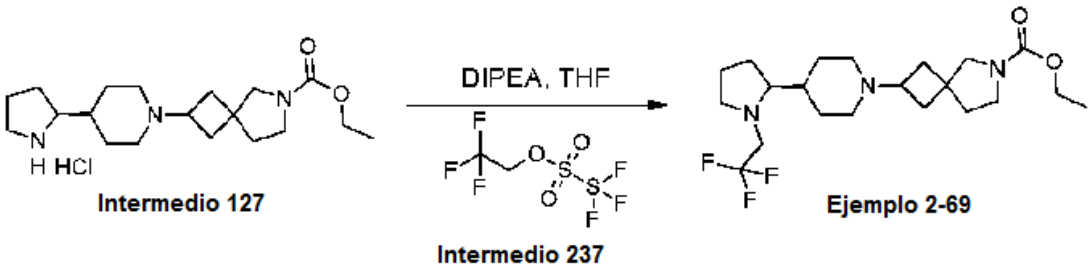
Intermedio 127 Intermedio 244 Ejemplo 2-68

Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (100 mg, 0,27 mmol) en MeCN (5 mL), se agregó CS_2CO_3 (290 mg, 0,89 mmol) seguido de la adición de 2-yodo-1-fluoroetano (56 mg g, 0,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y acetato de etilo (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep [HPLC de fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 19 mm, 5 µm, 15,0 mL por min, gradiente 0 % a 40 % (durante 19,0 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo y amoníaco al 0,1 % en agua] para proporcionar (S)-2-(4-(1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-

il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-68** (25 mg, 25 %) como una goma amarillenta y (S)-2-(4-(1-(2- fluoroetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-68** (20 mg, 20,3 %) como una goma amarillenta. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía aa

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-69, 2-{4-[(2S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 127 — Intermedio 237 — Ejemplo 2-69

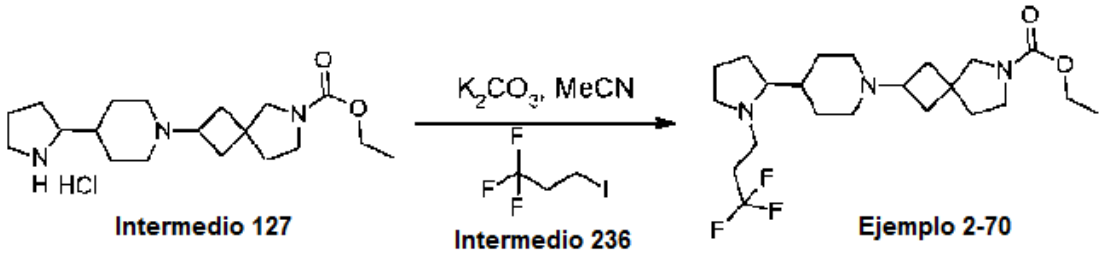
Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,100 g, 0,29 mmol) y DIPEA (0,112 g, 0,87 mmol) en THF (5 mL) y se agitó a 60 ºC durante 2 horas. Se agregó trifluorometanosulfonato de 2,2,2-

trifluoroetilo (0,067 g, 0,29 mmol) gota a gota a 0 ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 250x19 mm, 5 µm, 12 mL por min, gradiente 45 % (durante 0,01 minutos), 100 % (durante 30,00 minutos), luego 45 % (durante 32,00 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua para proporcionar (S)-2-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-69** (0,003g, 2,4 %) como una goma incolora y (S)-2-(4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-69** (0,002 mg, 1,6 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ab

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-70, 2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

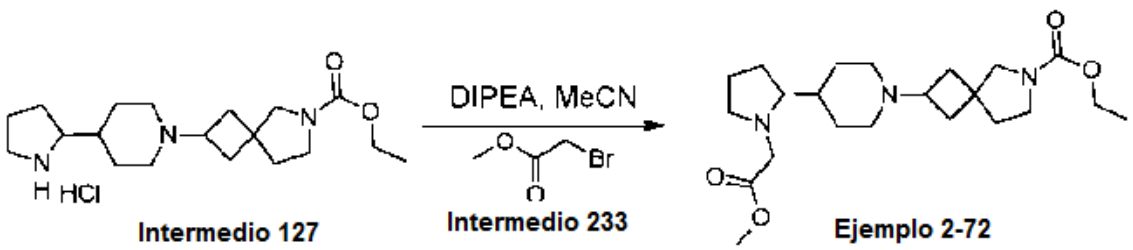


Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,100 g, 0,29 mmol) y K_2CO_3 (0,123 g, 0,89 mmol) en MeCN (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 ºC durante 2 horas. Se agregó 1,1,1-trifluoro-3-yodopropano (0,066 g, 0,29 mmol) gota a gota a 0 ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 250x19 mm, 5 µm, 15 mL por min, gradiente 60 % (durante 0,01 minutos), 100 % (durante 14,01 minutos), luego 60 % (durante 23,00 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua para proporcionar (S)-2-(4-(1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-70** (0,005 g, 3,9 %) como una goma incolora y (S)-2-(4-(1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-70** (0,005 mg, 3,9 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 1 y el Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ac

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-72, (S)-2-(4-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 127 Intermedio 233 Ejemplo 2-72

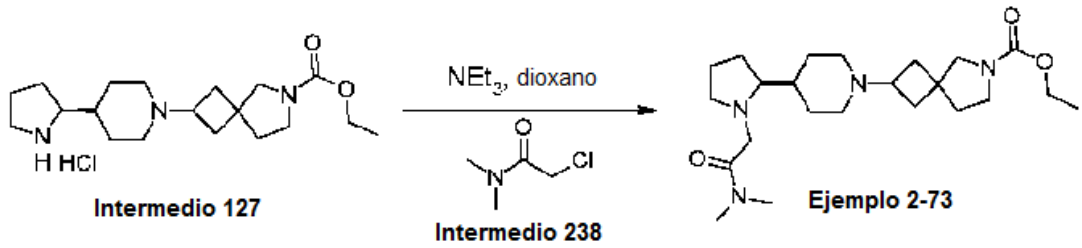
Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,100 g, 0,29 mmol) y DIPEA (0,14 mL, 0,87 mmol) en MeCN (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Se agregó bromoacetato de metilo

(0,044 g, 0,29 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción resultante se agitó a 100 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 250x19 mm, 5 µm, 15 mL por min, gradiente 48 % (durante 0,01 minutos), 100 % (durante 11,1 minutos), 48 % (durante 48,00 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua para proporcionar (S)-2-(4-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-72** (0,012 g, 9,9 %) como una goma incolora y el (S)-2-(4-(1-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-72** (0,013 mg, 10,7 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ad

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-72, 2-(4-{(2S)-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

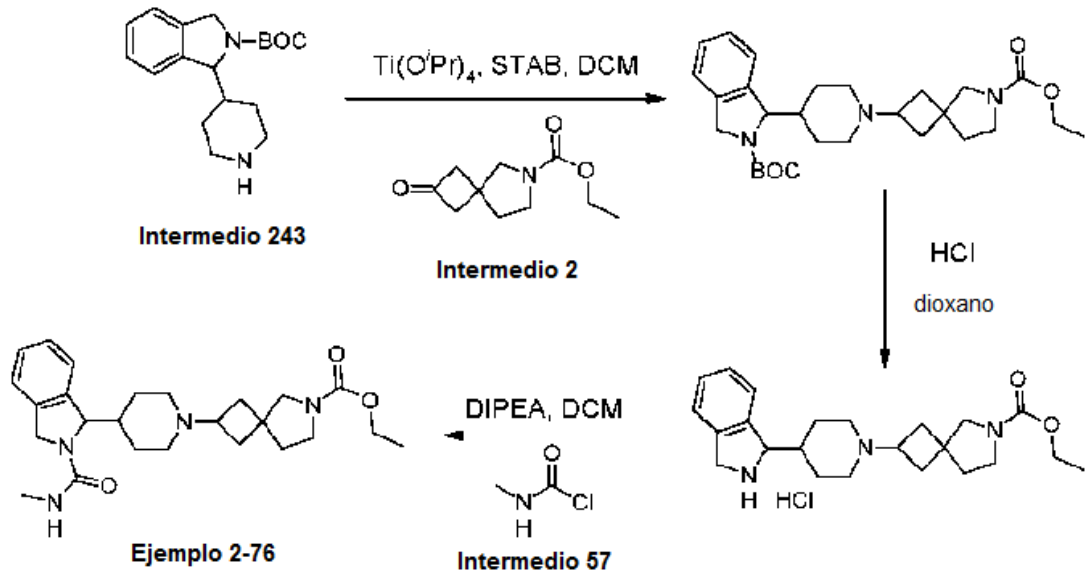


Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,100 g, 0,29 mmol) y NEt_3 (0,087 g, 0,85 mmol) en dioxano (5 mL) y se agitó a 60 ºC durante 30 minutos. Se agregó 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,036 g, 0,29 mmol) gota a gota a 0 ºC y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X Bridge, C-18, 250x19 mm, 5 µm, 14 mL por min, gradiente 20 % (durante 0,01 minutos), 40 % (durante 36,00 minutos), luego 100 % (durante 44,00 minutos), luego 20 % (durante 52,00 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua para proporcionar (S)-2-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-

il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-72** (0,002 g, 1,6 %) como una goma amarilla y (S)-2-(4-(1-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-72** (0,002 mg, 1,6 %) como una goma amarilla. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ae

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora, desprotección de Boc y formación de urea/amida, como se ejemplificó mediante la preparación del Ejemplo 2-76, 2-{4-[2-(metilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



A una solución de 1-(piperidin-4-il)isoindolina-2-carboxilato de etilo (135 mg, 0,45 mmol) y 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo (88 mg, 0,890 mmol) en DCM (5 mL) se le agregó $Ti(O^iPr)_4$ (0,40 mL, 1,34 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó $Na(OAc)_3BH$ (283 mg, 1,34 mmol) en partes a la mezcla de reacción y se agitó a 0 ºC durante 2 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 5 % a 10 % de metanol en DCM] para proporcionar 1-(1-(6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]octan-2-il)piperidin-4-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 75 %) como un líquido incoloro.

MS (ESI +ve): 484

A una solución de 1-(1-(6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]octan-2-il)piperidin-4-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo (290 mg, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se le agregó HCl en dioxano (4 M, 5 mL) lentamente a 0 ºC y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h.

El solvente se evaporó al vacío. El residuo sólido se trituró con dietiléter para proporcionar clorhidrato de 2-(4-(isoindolin-1-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (250 mg, br.) como un sólido blanco.

MS (ESI +ve): 384

^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6) δ: 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16 - 1,26 (m, 1H), 1,70 - 1,90 (m, 5H), 1,95 - 2,28 (m, 5H), 3,49 - 3,72 (m, 4H), 3,60 - 3,72 (m, 4H), 3,98 - 4,15 (m, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,45 - 4,59 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 5H), 9,54, 10,19 (2 br.s., 2H).

A una solución de clorhidrato de 2-(4-(isoindolin-1-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (240 mg, 0,40 mmol) en DCM (5 mL), DIPEA (0,43 mL, 2,38 mmol) se le agregó a 0 ºC. A esta mezcla de reacción se le agregó cloruro metilcarbámico (67 mg, 0,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [fase normal, gel de sílice (100-200 mesh), gradiente 5 % a 10 % de acetato de metanol en DCM] para proporcionar 2-(4-(2-(metilcarbamoil)-isoindolin-1-

il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como una mezcla de diastereómeros (130 mg, 48 %) como un líquido gomoso.

LCMS (Método M): m/z 441 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,97 y 1,99 min, activo ante UV.

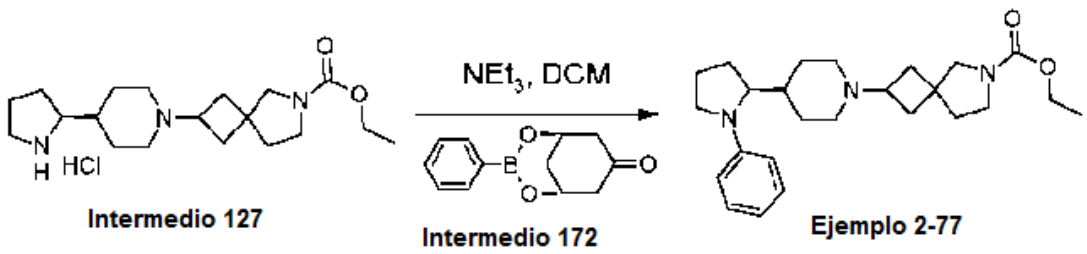
^{1}H-NMR (400 MHz; DMSO-d_6): δ 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,16 - 1,26 (m, 4 H), 1,49 - 1,90 (m, 5H), 1,91 - 2,01 (m, 2H), 2,62 (d, J = 3,9 Hz, 3 H), 2,70 -2,90 (m, 2H), 3,09 - 3,25 (m, 4H), 3,97 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,45 - 4,59 (m, 2H), 5,01 - 5,09 (m, 1H), 6,27 (br,s,, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 4H).

La separación de diastereómeros mediante el uso de HPLC (73,0 mg presentados, bombas de desplazamiento duales 331 y 332 que incluyen un sistema de HPLC semipreparativa Gilson, un detector de matriz de diodos 171 y un manipulador de líquidos GX-271, solventes: acuoso = agua + amoníaco al 0,2 % (solución de amoníaco al 28 %) y orgánico = acetonitrilo, gradiente: 20-50 % de orgánicos en acuoso, velocidad de flujo: 30 ml/min, columna: Gemini-NX, C18,5 µ, 100x30 mm) proporcionó 2-76 2-(4-(2-(metilcarbamoil)-isoindolin-1-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo** (8,99 mg, 12,3 %) como una goma

incolora y 2-(4-(2-(metilcarbamoil)-isoindolin-1-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo **Isómero 2 del Ejemplo 2-76** (10,9 mg, 14,9 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 1 y el Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía af

Procedimiento típico para la arilación de pirrolidina, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-77, 2-{4-[(2S)-1-fenilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

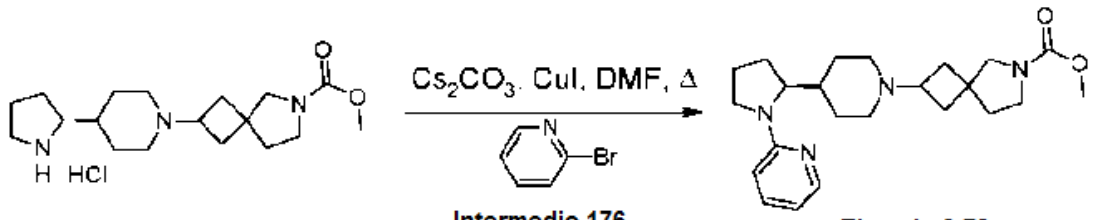


Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,100 g, 0,27 mmol) en DCM (5 mL) y se agregó trietilamina (54 mg, 0,54 mmol) seguido por (1R,5S)-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona (ver J. Luo et ál. Tetrahedron Letters 54 (2013), 4505-4508, 58 mg, 0,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, luego se dividió entre H_2O

(70 mL) y DCM (100 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), el solvente se retiró y el residuo se purificó mediante HPLC Prep [HPLC de fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 19 mm, 5 µm, 15,0 mL por min, gradiente 0 % a 30 % (durante 21,0 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo y amoníaco al 0,1 % en agua para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-fenilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo **Isómero 1 del Ejemplo 2-77** (10 mg, 13 %) como una goma y 2-{4-[(2S)-1-fenilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-77** (10 mg, 13 %) como una goma. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ag

Procedimiento típico para la arilación de compuestos que contienen pirrolidina con heterociclos mediante el uso de carbonato de cesio y yoduro de cobre en DMF como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-78 2-{4-[(2S)-1-(piridin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo



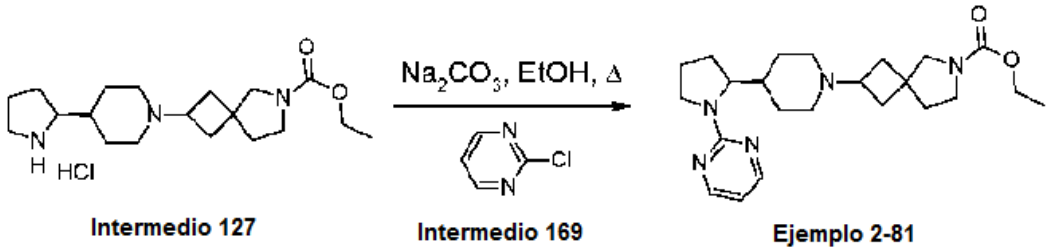
Intermedio 157 Intermedio 176 Ejemplo 2-78

Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo.HCl (0,120 g, 0,37 mmol), Cs_2CO_3 (0,361 g, 1,1 mmol) y CuI (0,105 g, 0,50 mmol) en DMF (5 mL) y se agitó a TA durante 30 minutos. Luego se agregó 2-bromopiridina (0,058 g, 0,37 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), el solvente se retiró mediante concentración y el residuo se purificó mediante HPLC prep (X Bridge, C-18, 150x19 mm, 5 µm, 13 mL por min, gradiente 40 % a 100 % (durante 20 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua] para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-(piridin-2-i)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo **Isómero 1 del Ejemplo 2-78** (0,011 g, 2 %) como una goma y 2-{4-[(2S)-1-(piridin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo **Isómero 2 del Ejemplo 2-78** (0,09 mg, 2 %) como una goma. Los datos del

Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ah

Procedimiento típico para la arilación de compuestos que contienen pirrolidina con heterociclos mediante el uso de carbonato de sodio en etanol como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-81, 2-{4-[(2S)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



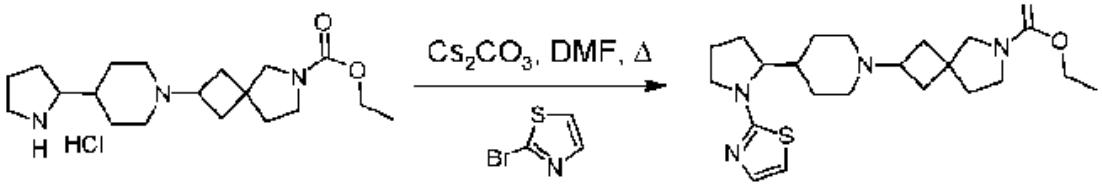
Intermedio 127 Intermedio 169 Ejemplo 2-81

Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl (0,100 g, 0,29 mmol) y Na_2CO_3 (0,092 g, 0,87 mmol) disolvió en etanol (10 mL) y se agitó a TA durante 30 minutos. Luego se agregó 2-cloropirimidina (0,034 g, 0,29 mmol) a 0 ºC. La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se agregó diclorometano. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC prep (X Bridge, C-18, 150x19 mm, 5 µm, 15 mL por min, gradiente 38 % (durante 0,01 minutos),

42 % (durante 15,00 minutos), 100 % (durante 19,00 mins), luego 38 % (durante 23,00 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo/agua] para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-81** (0,031 g, 25 %) como una goma y 2-{4-[(2S)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 de Ejemplo 2-81** (0,017 mg, 14 %) como una goma. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ai

Procedimiento típico para la arilación de compuestos que contienen pirrolidina con heterociclos mediante el uso de carbonato de cesio en DMF como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-82, 2-{4-[(2S)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 127 Intermedio 40 Ejemplo 2-82

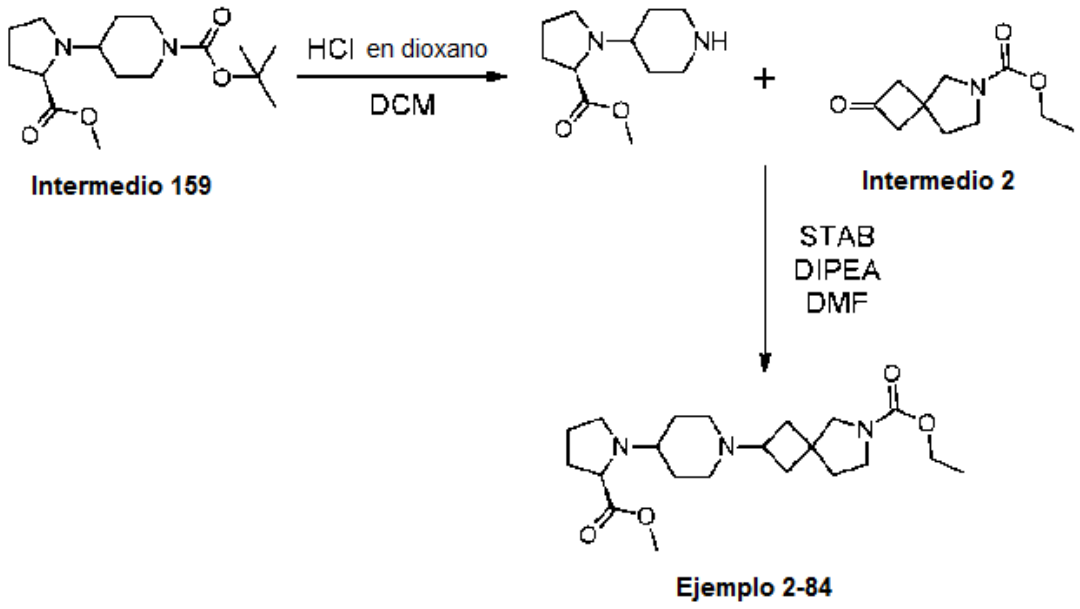
La mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-

il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl, **Intermedio 127**, (100 mg, 0,27 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) y se le agregó CS_2CO_3 (260 mg, 0,81 mmol), seguido por la adición de 2-bromotiazol (58 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió entre H_2O (70 mL) y EtOAc (50 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), el solvente se retiró mediante concentración y el residuo se purificó mediante HPLC Prep [HPLC de fase inversa (CHIRALPAK AD-H, C-18, 250 x 19 mm, 5 um, 15,0 mL por min, gradiente 0 % a 30 % (durante 21,0 minutos), amoníaco al 0,1 % en acetonitrilo y amoníaco al 0,1 % en agua para proporcionar 2-{4-[(2S)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-82** (20 mg, 18 %) como una goma incolora y 2-{4-[(2S)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-82** (6 mg, 6 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 1 y el Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía aj

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante desprotección y aminaciones reductoras como se

ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-84, 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

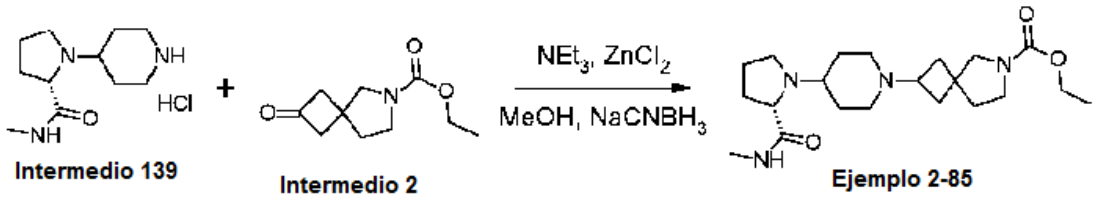


Se disolvió 4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,396 g, 1,26 mmol) en DCM (1 mL), seguido por la adición gota a gota de HCl en dioxano (3 mL, solu. 4,0 M). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h, los solventes se retiraron al vacío y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron 1-piperidin-4-il-D-prolinato de metilo.HCl (0,358 g, 1,26 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,266 g, 1,26 mmol) en DMF (4 mL) a ta y se agregó DIPEA (0,435 mL, 2,510

mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Luego se agregó STAB (0,533 g, 2,518 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en nitrógeno a ta. Los solventes se retiraron al vacío y se utilizó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, eludida con 25 a 45 % de MeOC/0,2 % de amoníaco en H_2O (v/v) a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-84**, 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (18,4 mg, 4 %) como un aceite incoloro y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-84**, 2-{4-[(2R)-2- (metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (13,9 mg, 3 %) como un aceite incoloro. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ak

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminaciones reductoras como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-85, 2-{4-[(2S)-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



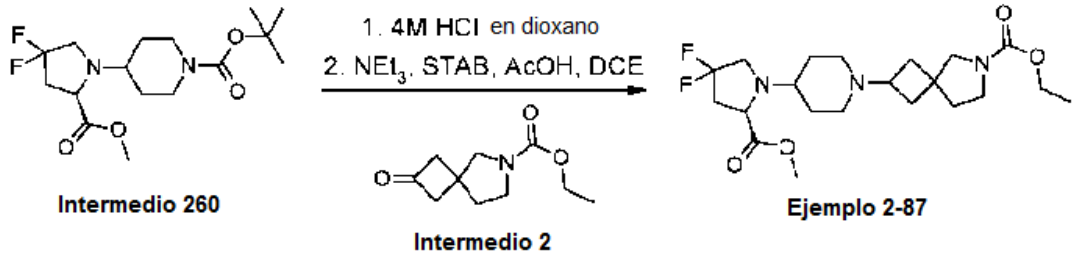
Intermedio 139 + Intermedio 2 → Ejemplo 2-85

Se disolvieron diclorhidrato de (S)-N-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2-oarboxamida (0,2 g, 0,94 mmol), NEt_3 (0,75 mL, 5,0 mmol), 6-(etoxicarbonil)-2-oxo-6-azaspiro[3.4]octan-8-ilio (0,188 g, 0,93 mmol) y $ZnCl_2$ (30 mg, 0,02 mmol) en MeOH (15,00 mL) en nitrógeno y se agitó durante 1 h a 50-60 ºC. Se agregó $NaCNBH_3$ (0,069 g, 1,0 mmol) en partes a 0-10 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (2 x 50 mL) y agua (30 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el solvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó mediante HPLC PREP [HPLC de fase inversa (X-Bridge PREP C18, 250 x 19 mm, 5 µm, 15 mL por min, gradiente 30 % a 100 % (durante 22 min), luego 100 % (2 min), NH_3 al 0,1 % en acetonitrilo para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-85**, (S)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,09 g, 24,32 %) como un sólido blanco y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-85**, (S)-2-(4-(2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)-

6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,089 g, 24,10 %) como un sólido blanco. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ap

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante desprotección y aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-87, 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 260 | Intermedio 2 | Ejemplo 2-87

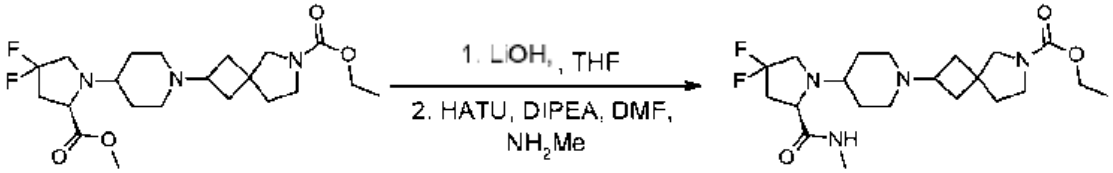
Se disolvió 4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (0,36 g, 1,03 mmol) en HCl 4,0 M en dioxano (10 mL) y la mezcla de reacción se agito a ta durante 6 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron la mezcla de reacción en bruto y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,243 g, 1,233

mmol) en DCE (10 mL) a ta y se agregó Et_3N (0,249 g, 2,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC en nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, luego se agregaron ácido acético glacial (0,114 g, 1,90 mmol) y STAB (0,784 g, 3,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 ºC en nitrógeno. Se agregó agua (2 mL) a la mezcla de reacción enfriada y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se dividió entre DCM (15 mL) y $NaHCO_3$ (ac.) (15 mL), la capa acuosa se lavó con DCM (2x15 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el paso a través de un cartucho separador de fases Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g, 40-63 µm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 1 % a 10 % de MeOH/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 20 a 50 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm) para proporcionar 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-87**, (0,020 g, 4,5 %) y 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-

(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-87** (0,020 g, 4,5 %). Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía am

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante desprotección y formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-88, 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Ejemplo 2-87 Ejemplo 2-88

Una mezcla de diastereómeros 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Ejemplo 2-87**, (0,400 g, 0,932 mmol) se disolvió en THF (8 mL) y se agregó LiOH 1 M (1,9 mL), la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante el uso de una solución de HCl 2,0 M y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se destiló de forma

azeotrópica con tolueno para proporcionar 1-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-4,4-difluoro-D-prolina (0,440 g, 100 %) como un vidrio amarillo.

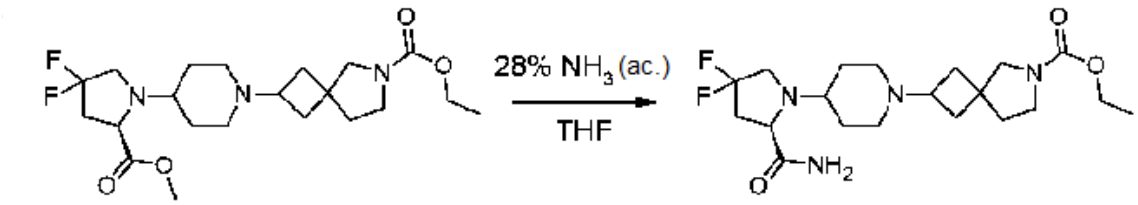
LCMS (Método C): m/z 416 (M+H)+ (ES+) a 0,71 min, inactivo ante UV.

Se disolvió 1-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-4,4-difluoro-D-prolina (0,193 g, 0,466 mmol) en DMF anhídrido (5 mL) y se agregaron HATU (0,533 g, 1,398 mmol), una solución de metilamina 2,0 M en THF (2,3 mL, 2,33 mmol) y DIPEA (0,301 g, 2,33 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre DCM (20 mL) y $NaHCO_3$ sat. (ac.) (20 mL), la capa acuosa se extrajo con DCM (2x15 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron mediante el paso a través de un cartucho separador de fases Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g, 40-63 µm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30

mm, eluido con 20 a 50 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm) para proporcionar 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-88**, (0,038 g, 18 %) como un aceite incoloro y 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-88** (0,037 g, 18 %). Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía an

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-90, 2-{4-[(2R)-2-carbamoil-4,4-



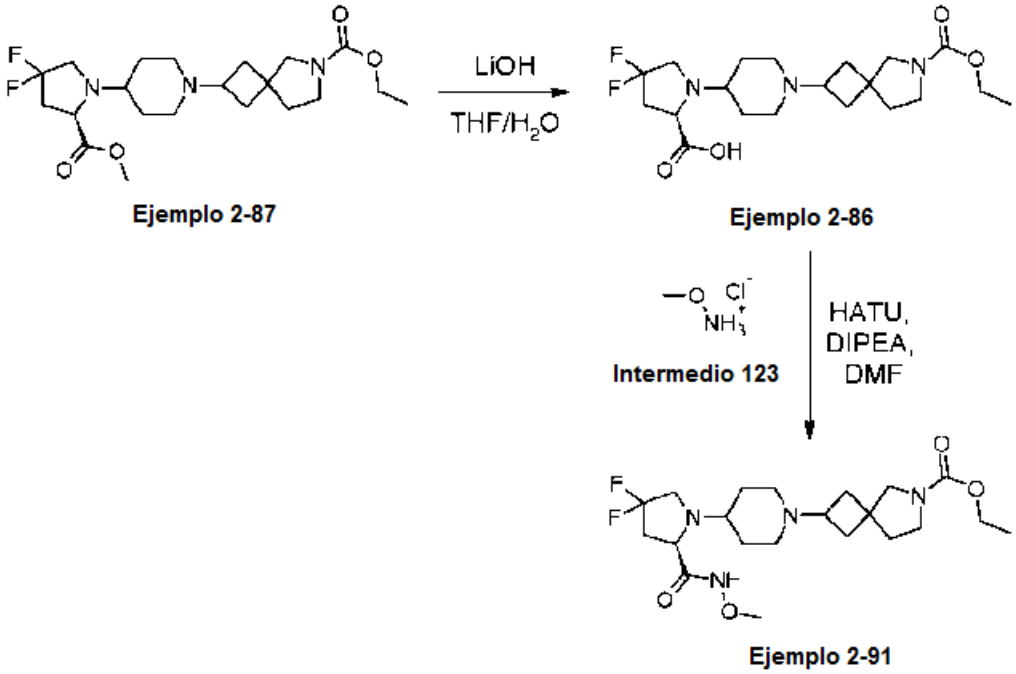
Intermedio 122 Ejemplo 2-90

Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2R)-2-metoxicarbonil-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (456 mg, 1,062 mmol) se disolvió en THF (1 mL) y una solución de NH_3 al 29 % (9 mL) a 60 ºC y la reacción se agitó durante 18 h. La reacción se neutralizó con $HCl_{(ac.)}$ 1 M, se diluyó con DCM (25mL) y se lavó con H_2O (2 x 25 mL), las capas acuosas combinadas se lavaron con DCM (25 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un aceite anaranjado (0,290 g, 65 %). Se utilizó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, eludido con 20 a 45 % de MeOC/0,2 % de amoníaco en H_2O (v/v) a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-90**, 2-{4-[(2R)-2-carbamoil-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (16,8 mg, 4 %) como un aceite incoloro y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-90**, 2-{4-[(2R)-2-carbamoil-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (12,4 mg, 3 %) como un aceite incoloro. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ao

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante hidrólisis y formación de amida, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-91, 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



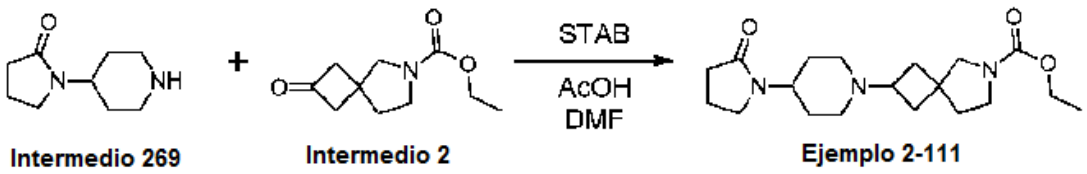
Una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2R)-2-metoxicarbonil-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (230 mg, 0,536 mmol) se disolvió en THF (6,5 mL) y una solución de LiOH 1,0 M (1,1 mL, 1,1 mmol) a ta y la reacción se agitó durante 18 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el compuesto se utilizó sin purificación adicional. Se disolvió 1-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-

il}-4,4-difluoro-D-prolina (125 mg, 0,300 mmol) en DMF (1 mL) seguido por la adición de HATU (228 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,260 mL, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 minutos, seguido por la adición de clorhidrato de metoxiamina (25 mg, 0,30 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se dividió entre $NaHCO_3$ saturado $_{(ac.)}$ (50 mL) y DMC (50 mL), las capas acuosas se extrajeron adicionalmente con DCM (2 x 50 mL), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 mL) y se pasaron a través de un separador de fases Biotage. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar un aceite anaranjado (0,102 g, 77%). Se utilizó HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX C18, 100 x 30 mm, eludido con 20 a 50 % de MeOC/0,2 % de amoníaco en H_2O (v/v) a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el **Isómero 1 del Ejemplo 2-91**, 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (12,2 mg, 4 %) como un aceite incoloro y el **Isómero 2 del Ejemplo 2-91**, 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (7,2 mg, 3 %) como un aceite incoloro. Los datos del

Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ap

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante desprotección y aminación reductora con triacetoxiborohidruro de sodio, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-111, 2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 269 Intermedio 2 Ejemplo 2-111

Se disolvieron 1-piperidin-4-il pirrolidina-2-ona (0,200 g, 1,19 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,212 g, 1,14 mmol) en DMF (6 mL) a ta, la mezcla de reacción se agitó a 40 ºC en nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se agregaron STAB (0,630 g, 2,97 mmol) y ácido acético glacial (0,071 g, 1,189 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 40 ºC en nitrógeno. Se agregó agua (2 mL) a la mezcla de reacción enfriada y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se dividió entre DCM (15 mL) y $NaHCO_3$ (ac.) (15 mL), la capa acuosa se lavó con DCM (2x15 mL). Las capas orgánicas se

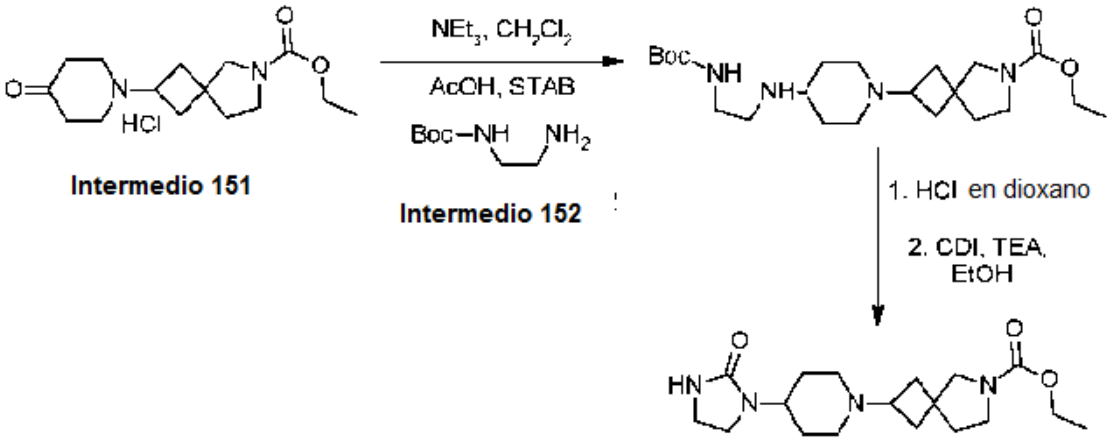
combinaron y se secaron mediante el paso a través de un cartucho separador de fases Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g, 40-63 µm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 1 % a 10 % de MeOH/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 20 a 35 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm) para proporcionar 2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-111**, (0,008 g, 2 %) como un aceite incoloro y 2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-111** (0,009 g, 2 %). Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Si la amina utilizada en la aminación reductora contiene un segundo grupo amina que se encuentra protegido (con grupos protectores amina estándares tales como BOC o Cbz), entonces pueden utilizarse métodos estándares para la desprotección para retirar estos grupos protectores una vez que se llevó a cabo la aminación reductora para permitir una

funcionalización adicional del objetivo.

Vía aq

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora, desprotección Boc y formación de urea como se ejemplifica a través de la preparación del Ejemplo 2-124, 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Ejemplo 2-124

Se disolvieron clorhidrato de 2-(4-oxopiperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,316 g, 1,00 mmol) y (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (0,320 g, 2,00 mmol) en DCM (10 mL) en N_2 a ta, se agregó NEt_3 (0,15 mL, 1,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h. Se agregó ácido acético (0,13 mL, 2,20 mmol), la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se agregó STAB (0,530 g, 2,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante

la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat. ac.). (30 mL), se extrajo con DCM (4 x 25 mL), las capas de DCM combinadas se pasaron a través de un separador de fases Biotage y se concentraron al vacío para proporcionar 2-[4-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}amino)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo como una mezcla de diastereómeros que se utilizó sin purificación adicional.

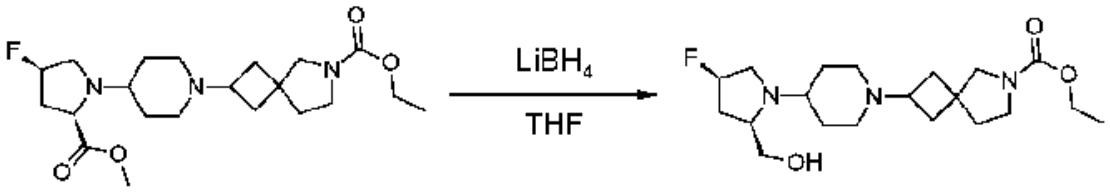
LCMS (Método D): m/z 425 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,30 min y 1,35 min, inactivo ante UV.

Se disolvió 2-[4-({2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}amino)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en bruto (0,424 g, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1,25 mL, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los volátiles se retiraron al vacío, el residuo se disolvió en EtOH (10 mL), se agregaron NEt_3 (1,40 mL, 10,0 mmol) y CDI (0,244 g, 1,50 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo y se mantuvo durante la noche. El solvente se retiró al vacío, el residuo se dividió entre CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (20 mL) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 20 mL). Los orgánicos combinados se

concentraron al vacío para proporcionar 2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en bruto como una mezcla de diastereómeros. Se utilizó una HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, se eluyó con 25 a 45 % de MeCN en 0,2 % de NH_3/H_2O a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-124** (0,008 g, 2,3 %) como un sólido incoloro y 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-124** (0,008 g, 2,3 %) como un sólido incoloro. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ar

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante la reducción con éster, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 2-136, 2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



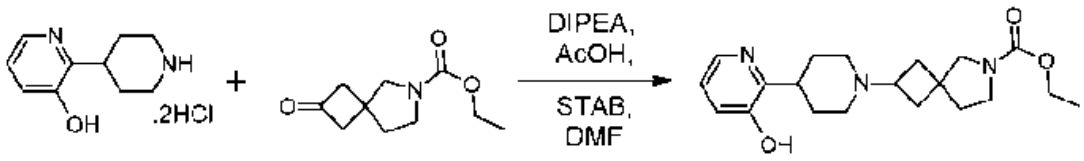
Ejemplo 2-134 Ejemplo 2-136

Se disolvió una mezcla de diastereómeros de 2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,140 g, 0,341 mmol) en THF anhídrido (10 mL) y se enfrió hasta 0 ºC en nitrógeno. Se agregó una solución de borohidruro de sodio 2,0 M en THF (1,02 mL, 1,023 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción y luego la mezcla de reacción se dejó entibiar hasta ta durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ sat. (ac.) (15 mL) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL), las capas orgánicas se combinaron y se secaron ($MgSO_4$). Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g, 40-63 µm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 20 a 50 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo

a 210 nm) para proporcionar 2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 2-136**, (2,99 mg, 0,23 %) como un aceite incoloro y 2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 2-136** (3,10 mg, 0,24 %). Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía as

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora en DMF con triacetoxiborhidruro de sodio como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 3-4, 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 18 Intermedio 2 Ejemplo 3-4

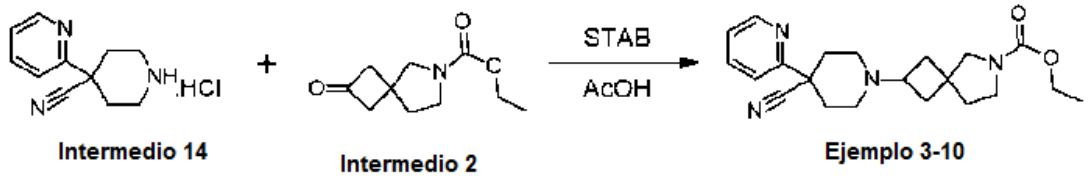
Se mezclaron diclorhidrato de 2-(piperidin-4-ol)poridin-3-ol (0,20 g, 0,8 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,157 g, 0,8 mmol) en DMF (8 mL) a ta. Se agregaron DIPEA (0,28 mL, 1,6 mmol) y AcOH (0,07 mL,

1,2 mmol), seguido de STAB (0,34 g, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno a ta durante la noche, luego se inactivó con la adición de una cantidad pequeña de MeOH y se concentró al vacío para retirar todos los solventes. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH y DCM y se concentró en sílice ultrarrápida (~10 mL) al vacío. El polvo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 30 mL por min, gradiente 0% a 15% de Solvente A en DCM en 15 volúmenes de columna, donde el solvente A es 10 % de (7 M NH_3/MeOH) en MeOH]) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (0,258 g). Esta mezcla se disolvió en MeOH, se agregó una pequeña cantidad de 28 % NH_3/H_2O (~0,1 mL) y la solución se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 15 a 25 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 230 nm para proporcionar 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 3-4**, (0,034 g, 12 %) y 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 3-4** (0,052 g, 18 %). Los datos

del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía at

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora con triacetoxiborhidruro de sodio como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 3-10, 2-[4-ciano-(piridina-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 14 Intermedio 2 Ejemplo 3-10

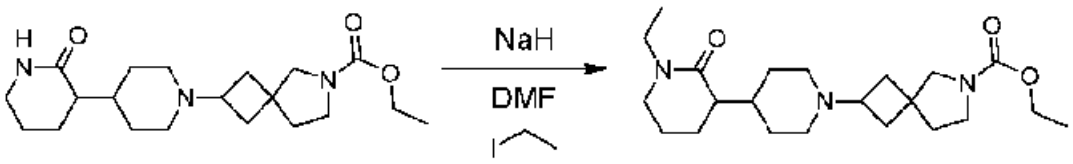
Se disolvieron clorhidrato de 4-(piridin-2-il)piperidina-4-carbonitrilo (0,187 g, 1,0 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,197 g, 1,0 mmol) en DCM (10 mL) en N_2 a ta y se agregó NEt_3 (0,15 mL, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se agregó ácido acético (0,13 mL, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se ta durante 3 h. Se agregó STAB (0,636 g, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat ac.) (30 mL), se extrajo con DCM (4 x 25 mL) y las capas de DCM combinadas se pasan a través de un separador de fases

Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 40 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para proporcionar una mezcla inseparable de diastereómeros de 2-[4-ciano-(piridina-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo. Se utilizó una HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, se eluyó con 25 a 65 % de MeCN/H_2O a 18 mL/min y se recolectaron fracciones para monitorear a 210 nm para proporcionar el 2-[4-ciano-(piridina-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 3-10** (0,012 g, 3 %) como un sólido incoloro y 2-[4-ciano-(piridina-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 de Ejemplo 3-10** (0,014 g, 4 %) como un sólido incoloro. Los datos de ambos Isómeros se encuentran en la Tabla 3.

Vía au

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 4-5, 2-(1-etil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de

etilo



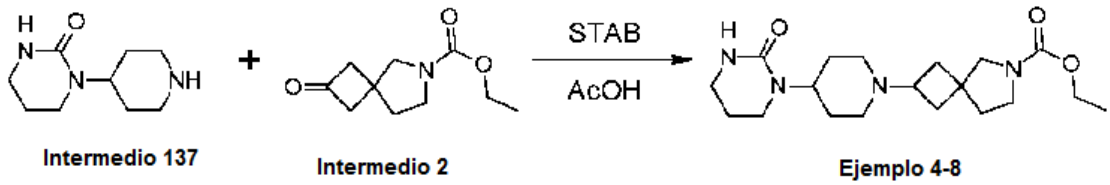
Ejemplo 4-1 Intermedio 114 Ejemplo 4-5

Se disolvió 2-(2-oxo-[3,4'-bipiperidin]-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Ejemplo 4-1**, (0,2 g, 0,55 mmol) en DMF (3 mL) y se enfrió hasta 0-5 ºC. Se agregaron hidruro de sodio (0,080 g, 1,6 mmol) y yodoetano (0,139 g, 0,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con agua (50 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(1-etil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo en bruto como una mezcla de diastereómeros. El producto se purificó mediante HPLC prep. [X-Bridge C18 (150 X 19 mm, 5 µm, 17 mL por min, gradiente 27 % a 100 % (durante 30 min), luego 100 % (4 min), 0,1 % NH_3 en acetonitrilo para proporcionar 2-(1-etil-2-oxo-[3,4'-bipiperidin]-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 4-5** (0,011 g, 5,11 %) como una goma incolora y 2-(1-etil-2-oxo-[3,4'-bipiperidin]-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-

carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 4-5** (0,012 g, 5,80 %) como una goma incolora. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía av

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante aminación reductora con triacetoxiborhidruro de sodio como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 4-8, 2-[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



Intermedio 137 Intermedio 2 Ejemplo 4-8

Se disolvieron 1-(piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona (0,183 g, 1,0 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,197 g, 1,0 mmol) en DMC (10 mL) en N_2 a ta, se agregó ácido acético (0,13 mL, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se agregó STAB (0,530 g, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ (sat ac.) (30 mL), se extrajo con DCM (4 x 25 mL) y las capas de DCM combinadas se pasan a través de un separador de fases Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el

residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 25 g, 40-63 µm, 60 Å, 40 mL por min, gradiente 0 % a 10 % de MeOH en DCM]) para proporcionar una mezcla inseparable de diastereómeros de 2-[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.

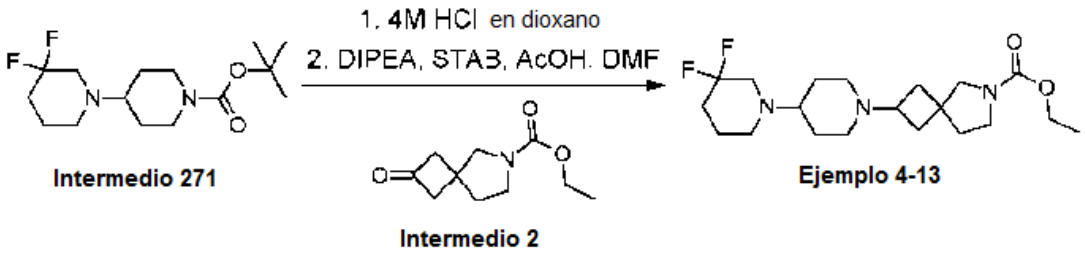
Se utilizó una HPLC preparativa para separar los diastereómeros, mediante el uso de una columna Phenomenex Gemini-N C18, 150 x 21 mm, se eluyó con 15 a 30 % de MeCN en 0,2 % de NH_3/H_2O a 18 mL/min y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm para proporcionar el 2-[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 4-8** (0,028 g, 7,7 %) como un sólido incoloro y 2-[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 de Ejemplo 4-8** (0,025 g, 6,9 %) como un aceite incoloro.

Los datos de ambos Isómeros se encuentran en la Tabla 3.

Vía aw

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante desprotección y aminación reductora con

triacetoxiborohidruro de sodio, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 4-13, 2-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



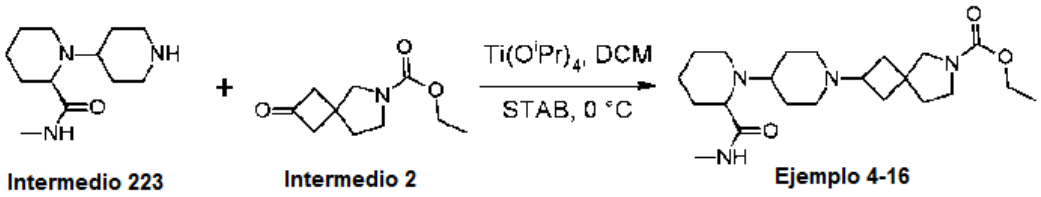
Se disolvió 3,3-difluoro-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de terc-butilo (0,347 g, 1,14 mmol) en HCl 4,0 M en dioxano (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron la mezcla de reacción en bruto y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,212 g, 1,14 mmol) en DMF (6 mL) a ta y se agregó DIPEA (0,295 g, 2,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC en nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, luego se agregaron ácido acético glacial (0,068 g, 1,14 mmol) y STAB (0,604 g, 2,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 ºC en nitrógeno. Se agregó agua (2 mL)

a la mezcla de reacción enfriada y los solventes se retiraron al vacío. El residuo se dividió entre DCM (15 mL) y $NaHCO_3$ (ac.) (15 mL), la capa acuosa se lavó con DCM (2x15 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron mediante el paso a través de un cartucho separador de fases Biotage. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10g, 40-63 µm, 60 Å, 12 mL por min, gradiente 1 % a 10 % de MeOH/DCM]). El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 30 a 60 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm) para proporcionar 2-(3,3-difluoro-1,4’-bipiperidin-1’-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 4-13**, (0,011 g, 2,6 %) como un aceite incoloro y 2-(3,3-difluoro-1,4’-bipiperidin-1’-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 4-13** (0,005 g, 1,3 %) como un aceite incoloro. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ax

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas

mediante aminaciones reductoras como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 4-16, 2-[(2R)-2-(metilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo



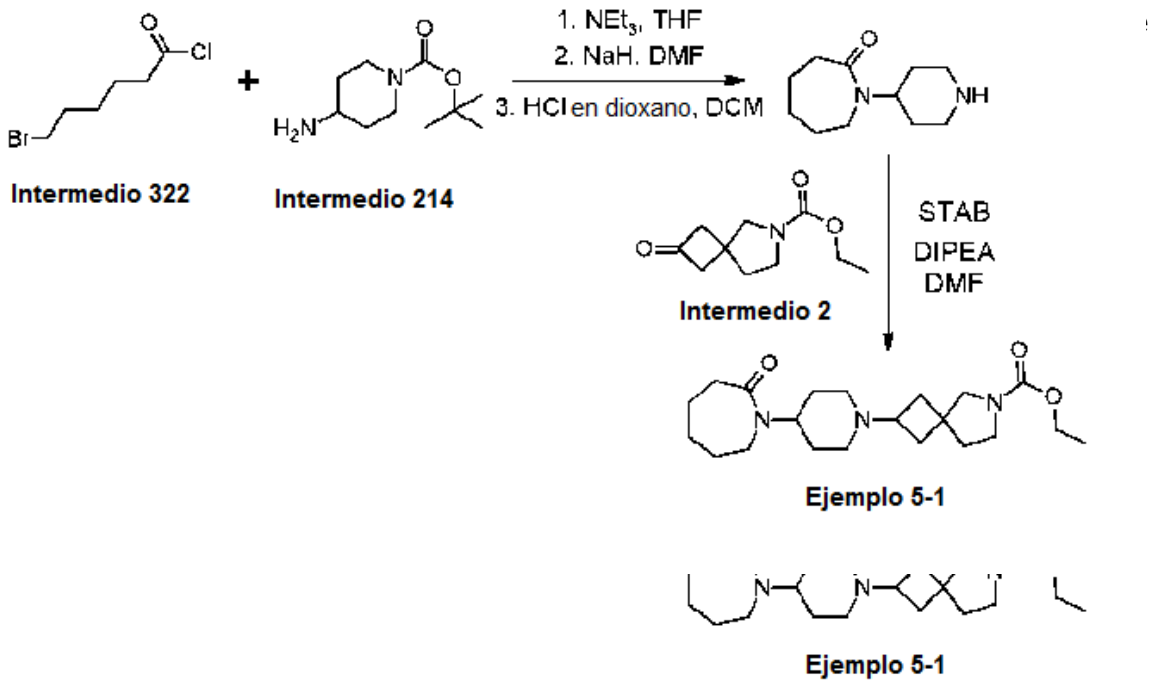
Intermedio 223 Intermedio 2 Ejemplo 4-16

A una solución de (R)-N-metil-[1,4'-bipiperidina]-2-carboxamida (200 mg, 0,890 mmol) y 3-oxo-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de etilo (175 mg, 0,890 mmol) en DCM (7,5 mL) se le agregó $Ti(OiPr)_4$ (0,80 mL, 2,67 mmol) a 0 ºC y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó $Na(OAc)_3BH$ (562 mg, 2,67 mmol) en partes a la mezcla de reacción y se agitó a 0 ºC durante 2 h. Luego de finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase inversa, X BRIDGE, C-18, 19 x 250 mm, 5µ gradiente 10 % a 90 % de ACN en agua que contiene NH_4OAc 5 mM para proporcionar 25 mg (7 %) de 2-[(2R)-2-(metilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato

de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 4-16** y 25 mg (7 %) de 2-[(2R)-2-(metilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 4-16**, como semisólidos incoloros. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Vía ay

Procedimiento típico para la preparación de piperidinas mediante alquilación, ciclado y aminaciones reductoras con triacetoxiborohidruro de sodio, como se ejemplifica mediante la preparación del Ejemplo 5-1, 2-[4-(2-oxoazepan-1-



A una solución de 4-amino-1-Boc-piperidina (200 mg, 1,0 mmol) en THF (2 mL) se le agregó trietilamina (0,153 mL, 1,1 mmol)

y cloruro de 6-bromohexanoilo (0,168 mL, 1,098 mmol) y se agitó una suspensión turbia a ta durante 2 h. Los solventes se retiraron al vacío y el residuo se dividió entre H_2O (15 mL) y EtOAc (25 mL), la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y el solvente se retiró al vacío para proporcionar 4-[(6-bromohexanoil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (378 mg, >99 %) como un aceite anaranjado.

Se disolvió 4-[(6-bromohexanoil)amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (378 mg, 1,0 mmol) en DMF (25 mL) y se agregó hidruro de sodio (48 mg, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante 1 h, el solvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, [cartucho Biotage SNAP KP-sil 10 g, 40-63 µm, 60Å, 25 mL por min, 1 % a 10 % de MeOH en DCM]) para proporcionar 4-(2-oxoazepan-1-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (178 mg, 60 %). El residuo se disolvió en DCM (1 mL), seguido por la adición gota agota de HCl en dioxano (3 mL, solu. 4,0 M). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h, los solventes se retiraron al vacío y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se disolvieron 1-(piperidin-4-il)azepan-2-ona.HCl

(0,182 g, 0,738 mmol) y 2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo (0,155 g, 0,785 mmol) en DMF (2 mL) a ta y se agregó DIPEA (0,136 mL, 0,790 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Luego se agregó STAB (0,332 g, 1,569 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche en nitrógeno a ta. Los solventes se retiraron al vacío y el purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX 5 µm C18 110A Axia, 100 x 30 mm, eluido con 25 a 45 % de MeCN/Solvente B durante 14,4 a 30 mL/min [donde el solvente B es 0,2 % de (NH_3/H_2O al 28 %) en H_2O] y se recolectaron fracciones mediante monitoreo a 210 nm) para proporcionar 2-[4-(2-oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 1 del Ejemplo 5-1**, (6,2 mg, 2 %) como un aceite incoloro y 2-[4-(2-oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo, **Isómero 2 del Ejemplo 5-1** (3,9 mg, 1 %) como un aceite incoloro. Los datos del Isómero 2 se encuentran en la Tabla 3.

Tabla 2

Datos característicos y fuentes comerciales de los materiales de partida e intermedios

Tabla 2

Intermedio	**Vía**	**Nombre**	**Datos**
1		6-Boc-2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano	Disponible comercialmente, CAS: 203661-71-6

2		2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,94 - 3,17 (m, 4H), 3,49 - 3,59 (m, 4H), 4,15 (q, J = 7,0 Hz, 2H)
3		2-oxo-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**^{1}H NMR:** (400 MHz, CD_3OD) δ 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,94 - 3,04 (m, 2 H), 3,05 - 3,17 (m, 2 H), 3,47 (td, J = 6,8, 2,5 Hz, 2 H), 3,54 (d, J = 2,5 Hz, 2 H), 3,69 (s, 3 H)
4		2-oxo-6-azaspiro [3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetilo	**LCMS (Método F)** m/z 216 $(M+H)^+$ (ES+) a 1,79 min, inactivo ante UV
5		Diclorhidrato de 4-(1H-imidazol-2-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 90747-46-9
6		Clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-2-il))piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1198420-89-1

7		4-(1*H*-pirazol-5-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 278798-08-6
8		5-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-3-amina	Disponible comercialmente, CAS: 1325671-21-3
9		4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 640270-01-5
10		4-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1211527-48-8
11		4-(1*H*-pirrol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 169751-01-3
12		4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 762240-09-5
13		4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1211520-55-6
14		Clorhidrato de 4-(piridin-2-il)piperidina-4-carbonitrilo	Disponible comercialmente, CAS: 767263-33-2

15		Clorhidrato de 4-(1-metilimidazol-2-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1198420-89-1
16		4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 158655-26-6
17		Clorhidrato de 4-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1417359-91-1
18		Clorhidrato de 4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 690261-88-2
19		Diclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)piridin-3-ol	Disponible comercialmente, CAS: 1260650-52-9
20		Trifluoroacetato de 4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina	LCMS (método C): m/z 200/202 $(M+H)^+$(ES+), a 1,33 min, activo ante UV
21		Trifluoroacetato de 4-(4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidina	LCMS (método C): m/z 234/236/238 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,53 min, activo ante UV

22		Dibromhidrato de 4-(5-cloro-1H-imidazol-2-il)piperidina	**LCMS (método C):** m/z 186/188 $(M+H)^+$(ES+), a 0,92 min, activo ante UV
23		Clorhidrato de 4-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1432680-84-6
24		Clorhidrato de 4-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1361112-08-4
25		Dibromhidrato de 4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)piperidina	m/z 220/222/224 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,54 min, activo ante UV
26		Diclorhidrato de 2-(piperidin-4-il)pirimidin-4-amina	Disponible comercialmente, CAS: 1461714-43-1
27		4-(1H-imidazol-2-il)piperidina-1-carboxilato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 1198420-87-9

28		4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 286961-14-6
29		2-5-bromo-1,2,4-tiadiazol	Disponible comercialmente, CAS: 43201-13-4
30	**Vía 1 e intermedios 28 y 29**	5-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol	**LCMS (Método G):** m/z 170 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,761 min, activo ante UV
31		4-(1H-tetrazol-5-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 112626-97-8
32		4-(1H-pirazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 762240-09-5
33		Clorhidrato de 4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidina	LCMS (Método F): m/z 220 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,16 min, activo ante UV

34		Clorhidrato de 4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	**LCMS (Método G):** m/z 178 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,90 min, activo ante UV
35		2-bromo-1,4-dimetil-1H-imidazol	Disponible comercialmente, CAS: 235426-30-9
36	**Vía 2 e intermedio 35**	4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	**LCMS (Método G):** m/z 178 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,80 min, activo ante UV
37		Sal de clorhidrato de 4-[1-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-2-il]piperidina	**LCMS (Método F):** m/z 234 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,48 min, activo ante UV
38		4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 640270-01-5
39		2-bromooxazol	Disponible comercialmente, CAS: 125533-82-6
40		2-bromotiazol	Disponible comercialmente, CAS: 3034-53-5

41	**Vía 1 e intermedio 39**	4-(1,3-oxazol-2-il)piperidina	**LCMS (Método H):** m/z 153 $(M+H)^+$ (ES^+), a 7,92 min, activo ante UV
42	**Vía 1 e intermedio 40**	4-(1,3-tiazol-2-il)piperidina	**LCMS (Método H):** m/z 169 $(M+H)^+$ (ES^+), a 7,58 min, activo ante UV
43		4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidina	**^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,78 – 1,90 (m, 2H), 1,99 – 2,16 (m, 2H), 2,70 – 2,85 (m, 2H), 3,02 – 3,16 (m, 1H), 3,16 – 3,27 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), no se observó NH
44		4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidina	**LCMS (Método H):** m/z 168 $(M+H)^+$ (ES^+), a 5,80 min, activo ante UV
45		4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**Disponible comercialmente, CAS: 137076-22-3**
46		4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método F): m/z 320 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,16 min, activo ante UV**

47		Sal de clorhidrato de 4-(1*H*-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	**LCMS (Método G)**: m/z 168 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,46 min, activo ante UV
48		Sal de clorhidrato de 4-(1*H*-imidazol-2-il)-4-metoxipiperidina	**LCMS (Método G)**: m/z 182 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,87 min, activo ante UV
49		Sal de clorhidrato de 4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidin-4-ol	**LCMS (Método G)**: m/z 182 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,09 min, activo ante UV
50		Sal de clorhidrato de 4-metoxi-4-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)piperidina	**LCMS (Método G)**: m/z 196 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,35 min, activo ante UV
51		2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	**Disponible comercialmente, CAS: 1449131-15-0**
52		2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo	**Disponible comercialmente, CAS: 1451390-44-5**

53		2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 929974-12-9
54		Cloruro de propionilo	Disponible comercialmente, CAS: 79-03-8
55		Cloroformiato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 79-22-1
56		Cloroformiato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 541-41-3
57		Cloruro de metilaminoformilo	Disponible comercialmente, CAS: 6452-47-7
58		Cloruro de dimetilaminoformilo	Disponible comercialmente, CAS: 79-44-7
59		Cloruro de ciclopropanocarbonilo	Disponible comercialmente, CAS: 4023-34-1
60		Cloruro de ciclobutanocarbonilo	Disponible comercialmente, CAS: 5006-22-4

61		Cloruro de acetilo	Disponible comercialmente, CAS: 75-36-5
62		2,2,2-trifluoroacetato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 383-63-1
63		Anhídrido acético	Disponible comercialmente, CAS: 108-24-7
64		3-yodo-2-metoxipiridina	Disponible comercialmente, CAS: 112197-15-6
65	**Vía 3 e intermedios 28 y 64**	3-(piperidin-4-il) piridin-2-ol	**^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,70 – 2,00 (m, 4H), 2,84 - 3,15 (m, 3H), 3,32 (d, J = 12,5 Hz, 2H),7,00 (dd, J = 7,3 y 5,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,3 y 1,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 5,2 y 1,5 Hz, 1H), 8,93 - 9,39 (m, 2H)
66	**Vía 4 e intermedios 28 y 64**	2-metoxi-3-(piperidin-4-il)piridina	LCMS (Método F): m/z 193 $(M+H)^+$ (ES+), a 6,19 min, activo ante UV

67		5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina	Disponible comercialmente, CAS: 164513-39-7
68		5-bromo-2-metoxi-3-metilpiridina	Disponible comercialmente, CAS: 760207-87-2
69	**Vía 5 e intermedio 65**	3,4'-bipiperidin-2-ona	**LCMS (Método F)**: m/z 183 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,32 min, activo ante UV
70		4-(piperidin-4-il)pirimidin-2-amina	Disponible comercialmente, CAS: 1211532-88-5
71	Vía 4 e intermedios 28 y 67	2-metoxi-4-metil-5-(piperidin-4-il)piridina	LCMS (Método F): m/z 207 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,44 min, activo ante UV
72	Vía 4 e intermedios 28 y 68	2-metoxi-3-metil-5-(piperidin-4-il)piridina	LCMS (Método F): m/z 207 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,59 min, activo ante UV
73		4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1211520-55-6
74		4-isoxazol-3-il-piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1060814-32-5

75		*N*-[(benciloxi)carbonil]-N-metilglicina	Disponible comercialmente, CAS: 39608-31-6
76		Clorhidrato de metoxiamina	Disponible comercialmente, CAS: 593-56-6
77		Isopropilamina	Disponible comercialmente, CAS: 75-31-0
78		2,2,2-trifluoroetilamina	Disponible comercialmente, CAS: 753-90-2
79		Azetidina	Disponible comercialmente, CAS: 503-29-7
80		Morfolina	Disponible comercialmente, CAS: 110-91-8
81		Ciclopropilamina	Disponible comercialmente, CAS: 765-30-0
82		Ciclobutilamina	Disponible comercialmente, CAS: 2516-34-9

83		2-metoxietilamina	Disponible comercialmente, CAS: 109-85-3
84		Pirrolidina	Disponible comercialmente, CAS: 123-75-1
85		Clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina	Disponible comercialmente, CAS: 6638-79-5
86		Clorhidrato de 1-metilciclobutan-1-amina	Disponible comercialmente, CAS: 174886-05-6
87		3-amino-3-metiloxetano	Disponible comercialmente, CAS: 874473-14-0
88		Clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina	Disponible comercialmente, CAS: 163457-23-6
89		Clorhidrato de 3,3-difluorociclobutan amina	Disponible comercialmente, CAS: 637031-93-7

90		Clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina	Disponible comercialmente, CAS: 288315-03-7
91		Carbazato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 870-46-2
92		Ciclobutanol	Disponible comercialmente, CAS: 2919-23-5
93		Clorhidrato de 2-fluoroetilamina	Disponible comercialmente, CAS: 460-08-2
94		2,2-difluoroetilamina	Disponible comercialmente, CAS: 430-67-1
95		Cloruro de metoxiacetilo	Disponible comercialmente, CAS: 38870-89-2
96		Cloroformiato de 2-fluoroetilo	Disponible comercialmente, CAS: 462-27-1
97		Cloroformiato de 2,2,2-trifluoroetilo	Disponible comercialmente, CAS: 27746-99-2

98		Clorotiolformiato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 18369-83-0
99		2-metoxietanol	Disponible comercialmente, CAS: 109-86-4
100		2-dimetilaminoetanol	Disponible comercialmente, CAS: 108-01-0
101		Cloruro de acetoxiacetilo	Disponible comercialmente, CAS: 13831-31-7
102		Ácido 3,3,3-trifluoropropiónico	Disponible comercialmente, CAS: 2516-99-6
103		2-(aminometil)piridina	Disponible comercialmente, CAS: 3731-51-9
104		Clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-N-metiletanamina	Disponible comercialmente, CAS: 2730-52-1
105		oxetan-3-ilamina	Disponible comercialmente, CAS: 21635-88-1

106		N-metil-3-aminooxetano	Disponible comercialmente, CAS: 952182-03-5
107		Reactivo de Lawesson	Disponible comercialmente, CAS: 19172-47-5
108		Éster de metilo de ácido (2S,4R)-1-Boc-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico	Disponible comercialmente, CAS: 102195-79-9
109		Acetato de trietilfosfono	Disponible comercialmente, CAS: 867-13-0
110		Cianoacetato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 105-56-6
111	**Intermedios 108, 109 y 110.**	4-[(2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de bencilo	LCMS (Método D): m/z 405 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,98 min, activo ante UV

112	**Intermedio 111**	(2S,4S)-4-fluoro-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 273 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,80 min, activo ante UV
113	**Intermedio 111**	(2S)-4,4-difluoro-2-(piperidin-4-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 291 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,88 min, activo ante UV
114		Yodoetano	Disponible comercialmente, CAS: 75-03-6
115		Clorhidrato de éster de metilo de D-prolina	Disponible comercialmente, CAS: 65365-28-8
116		Ácido propiónico de 2-piridina	Disponible comercialmente, CAS: 15197-75-8
117		2-[(metilamino)metil]piridina	Disponible comercialmente, CAS: 21035-59-6
118		2-piridinmetanol	Disponible comercialmente, CAS: 586-98-1

119		piperidina, 4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)-	Disponible comercialmente, CAS: 1138819-53-0
120		piperidina, 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-	Disponible comercialmente, CAS: 442876-34-8
121		2-metil 4-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de (*R*)-1-*terc*-butil	Disponible comercialmente, CAS: 256487-77-1
122	**Vía 6 e intermedios 2 y 53**	2-[4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl	**LCMS (Método D)**: m/z 350 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,64 min, inactivo ante UV
123		Clorhidrato O-metilhidroxilamina	**Disponible comercialmente, CAS: 593-56-6**
124		Clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina	**Disponible comercialmente, CAS: 6638-79-5**

125	**Intermedio 257**	(2S)-4,4-difluoro-2-methilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método C)**: m/z 222 $(M+H)^+$ (ES+), a 1.97 min, inactivo ante UV
126	**Intermedio 121**	(2*R*)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método C)**: m/z 238 $(M+H)^+$ (ES+), a 1.63 min, inactivo ante UV
127	**Vía 6 e intermedios 2 y 51**	2-{4-[(2S)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl	**LCMS (Método G)**: m/z 336 $(M+H)^+$ (ES^+), a 6,23 min, inactivo ante UV
128		3-bromo-2-metoxi-5-metilpiridina	Disponible comercialmente, CAS: 717843-56-6
129	**Vía 4 e intermedios 28 y 127**	Clorhidrato de 2-metoxi-5-metil-3-(piperidin-4-il)piridina	**LCMS (Método C)**: m/z 207 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,62 min, activo ante UV

130		Yodometano	Disponible comercialmente, CAS: 79099-07-3
131		3-aminopropan-1-ol	Disponible comercialmente, CAS: 156-87-6
132	**Intermedios 131 y 160**	Clorhidrato de 3-(piperidin-4-il)-1,3-oxazinan-2-ona	**LCMS (Método D)**: m/z 185 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,29 min, inactivo ante UV
133		3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina	Disponible comercialmente, CAS: 717843-51-1
134	**Intermedios 28 y 133**	Clorhidrato de 2-metoxi-4-metil-3-(piperidin-4-il)piridina	**LCMS (Método F)**: m/z 207 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,56 min, activo ante UV
135		4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo	Disponible comercialmente, CAS: 185847-84-1
136		(3-aminopropil)carbamato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 75178-96-0
137	**Vía 7 e intermedios 135 y 136**	1-(piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona	LCMS (Método B): m/z 184 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,28 min, inactivo ante UV

138		Clorhidrato de (*S*)-*N*-metilpirrolidina-2-carboxamida	Disponible comercialmente, CAS: 33208-98-9
139	**Vía 8 e intermedios 138 y 160**	Clorhidrato de (*S*)-*N*-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2-carboxamida	**LCMS (Método G)**: m/z 212 $(M+H)^+$ (ES+), a 6,65 min, inactivo ante UV
140		2-bromo-6-metoxipiridina	Disponible comercialmente, CAS: 40473-07-2
141	**Vía 4 e intermedios 28 y 140**	Clorhidrato de 2-metoxi-6-(piperidin-4-il)piridina	**LCMS (Método G)**: m/z 193 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,65 min, activo ante UV
142		3-bromo-2-metoxi-5-metilpiridina	Disponible comercialmente, CAS: 717843-56-6
143	**Vía 3 e intermedios 28 y 142**	Clorhidrato de 5-metil-3-(piperidin-4-il)piridin-2(1H)-ona	LCMS (Método F): m/z 193 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,276 min, activo ante UV

144	**Vía 5 e intermedio 143**	5-metil-[3,4'-bipiperidin]-2-ona	**LCMS (Método J)**: m/z 197 $(M+H)^+$ (ES+), at 4,05 min, inactivo ante UV
145		3-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina	Disponible comercialmente, CAS: 717843-51-1
146	**Vía 3 e intermedios 28 y 145**	Clorhidrato de 4-metil-3-(piperidin-4-il)piridin-2(1*H*)-ona	**LCMS (Método I)**: m/z 193 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,82 min, activo ante UV
147	**Vía 5 e intermedio 146**	4-metil-[3,4'-bipiperidin]-2-ona	**LCMS (Método I)**: m/z 197 $(M+H)^+$ (ES+), a 3.14 min, inactivo ante UV
148		(3-amino-2,2-dimetilpropil)carbamato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 292606-35-0
149	**Vía 7 e intermedios 135 y 148**	5,5-dimetil-1-(piperidin-4-il)tetrahidropirimidin-2(1H)-ona	LCMS (Método D): m/z 212 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,70 min, inactivo ante UV
150		1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano	Disponible comercialmente, CAS: 74-88-4

151	**Intermedios 2 y 150**	2-(4-oxopiperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**LCMS (Método D)**: m/z 281 $(M+H)^+$ (ES^+), a 0,992 min y 1,04 min, inactivo ante UV
152		(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 57260-73-8
153		4-bromo-2-metoxipiridina	Disponible comercialmente, CAS: 100367-39-3
154	**Vía 3 e intermedios 28 y 153**	Clohidrato de 4-(piperidin-4-il) piridin-2(1*H*)-ona	**LCMS (Método I)**: m/z 179 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,57 min, activo ante UV
155		4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato	Disponible comercialmente, CAS: 286961-15-7
156		Yoduro de isopropilo	Disponible comercialmente, CAS: 75-30-9

157	**Vía 6 e intermedios 3 y 51**	2-{4-[(2*S*)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo.HCl	**LCMS (Método J)**: m/z 322 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4.37 min, inactivo ante UV
158		Dietilamina	Disponible comercialmente, CAS: 109-89-7
159	**Vía 13 e intermedios 115 y 160**	4-[(2*R*)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 313 $(M+H-{}^tBu)^+$ (ES^+), a 1,85 min, inactivo ante UV
160		4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 79099-07-3
161		4-piperidincarboxilato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 1126-09-6

162	**Vía 6 e intermedios 2 y 52**	2-{4-[(2*R*)-pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**LCMS (Método E)**: m/z 336 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,16 min, inactivo ante UV
163		4-bromo-1,3-tiazol	Disponible comercialmente, CAS: 34259-99-9
164	**Intermedios 155 y 163**	Bromhidrato de 4-(1,3-tiazol-4-il)piperidina	**^{1}H NMR:** (400 MHz, D_2O) δ 1,82 - 2,10 (m, 2H), 2,15 - 2,44 (m 2H), 3,05 - 3,72 (m, 5H), 7,72 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), No se observaron dos protones intercambiables
165		Éter metílico de 2-bromoetilo	Disponible comercialmente, CAS: 6482-24-2
166		Bromoacetonitrilo	Disponible comercialmente, CAS: 590-17-0
167		Bromoacetato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 96-32-2

168		Solución de metilamina (2,0 M en THF)	Disponible comercialmente CAS:74-89-5
169		2-cloropirimidina	Disponible comercialmente, CAS: 1722-12-9
170		(1S,3S,5S)-ciclohexano-1,3,5-triol	Disponible comercialmente, CAS: 50409-12-6
171		Ácido fenilborónico	Disponible comercialmente, CAS 98-80-6
172	**Intermedios 170 y 171**	(1R,5S)-3-fenil-2,4-dioxa-3-borabiciclo[3.3.1]nonan-7-ona	**^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,29 (d, *J*=13,7 Hz, 1 H), 2,47 (d, *J*=12,8 Hz, 1 H), 2,63 (d, *J*=16,2 Hz, 2 H), 2,95 (d, *J*=15,9 Hz, 2 H), 4,85 (br, s,, 2 H), 7,30 - 7,48 (m, 3 H), 7,73 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H)
173		4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piperidina	**Disponible comercialmente, CAS: 1342846-65-4**

174	**Intermedios 126 y 160**	Trifluoroacetato de 4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidina	**LCMS (Método C)**: m/z 235 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,02 min, inactivo ante UV
175		4-cloropiridina	Disponible comercialmente, CAS: 626-61-9
176		2-bromopiridina	Disponible comercialmente, CAS: 109-04-6
177		4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-3-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1511937-89-5
178		4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)piperidina	Disponible comercialmente, CAS: 1540203-24-4
179	Intermedios 126 y 160	Trifluoroacetato de 1-[(2R)-4,4-difluoro-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-il]etanol	LCMS (Método C): m/z 235 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,79 min, inactivo ante UV

180		Diclorhidrato de 5-(pirrolidin-2-il)-1H-pirazol	Disponible comercialmente, CAS: 1361114-72-8
181	**Vía 9 e intermedios 180 y 160**	Trifluoroacetato de 4-[2-(1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina	**LCMS (Método C)**: m/z 221 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,87 min, activo ante UV
182		5-metilpirrolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 108-27-0
183		4-yodopiridina	Disponible comercialmente, CAS: 15854-87-2
184	Vía 10 e intermedios 182 y 183	Acetato de 5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	LCMS (Método C): m/z 183 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,53 min, activo ante UV
185		5,5-dimetilpirrolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 5165-28-6

186	**Vía 10 e intermedio 185**	Acetato de 5,5-dimetil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 197 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,78 min, activo ante UV
187		(4S)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 17016-83-0
188	**Vía 10 e intermedio 187**	Acetato de (4S)-3-(piperidin-4-il)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 213 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,74 min, activo ante UV
189		Azepano-2-carboxilato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 5228-33-1
190	**Vía 9 e intermedio 189**	Trifluoroacetato de 1-(piperidin-4-il)azepano-2-carboxilato de metilo	LCMS (Método C): m/z 241 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,20, inactivo ante UV
191		pirrolidina-2,5-diona	Disponible comercialmente, CAS: 123-56-8

192		4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 109384-19-2
193		Trifluoroacetato de 1-(piperidin-4-il)pirrolidina-2,5-diona	**LCMS (Método C)**: m/z 183 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,29 min, inactivo ante UV
194		4-cianopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 91419-52-2
195	**Vía 15 e intermedios 130 y 194**	Clorhidrato de 4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidina	**LCMS (Método K)**: m/z 168 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,41 min, inactivo ante UV
196		(4R)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	**Disponible comercialmente, CAS: 95530-58-8**
197	**Vía 10 e intermedio 196**	Acetato de (4R)-3-(piperidin-4-il)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	**LCMS (Método C): m/z 213 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,78 min, activo ante UV**
198		(5S)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	**Disponible comercialmente, CAS: 17342-08-4**

199	**Vía 11 e intermedio 198**	Acetato de (5R)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 183 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,53 min, activo ante UV
200	**Vía 11 e intermedio 198**	Acetato de (5R)-5-etil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 197 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,69 min, activo ante UV
201		(5R)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 66673-40-3
202	**Vía 11 e intermedio 201**	Acetato de (5S)-5-metil-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	**LCMS (método C):** m/z 183 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,54 min, débilmente activo ante UV
203	**Vía 11 e intermedio 201**	Acetato de (5S)-5-etilo-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 197 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,69 min, activo ante UV
204		(2R)-2-aminopropan-1-ol	**Disponible comercialmente, CAS: 35320-23-1**

205	**Vía 12 e intermedio 204**	Acetato de (4R)-4-metil-3-(piperidin-4-il)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 185 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,37 min, activo ante UV
206		(2R)-2-aminobutan-1-ol	Disponible comercialmente, CAS: 5856-63-3
207	**Vía 12 e intermedio 206**	Acetato de (4R)-4-etil-3-(piperidin-4-il)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 199 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,59 min, activo ante UV
208		(2S)-2-aminopropan-1-ol	Disponible comercialmente, CAS: 2749-11-3
209	**Vía 12 e intermedio 208**	Acetato de (4S)-4-metil-3-(piperidin-4-il)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 185 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,39 min, activo ante UV

210		(2S)-2-aminobutan-1-ol	Disponible comercialmente, CAS: 5856-62-2
211	**Vía 12 e intermedio 210**	Acetato de (4S)-4-etil-3-(piperidin-4-il)-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 199 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,60 min, activo ante UV
212		1-metilimidazolidin-2-ona	Disponible comercialmente, CAS: 694-32-6
213	**Vía 12 e intermedio 212**	Acetato de 1-metil-3-(piperidin-4-il)imidazolidin-2-ona	**LCMS (Método C)**: m/z 184 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,40 min, activo ante UV
214		4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**Disponible comercialmente, CAS: 87120-72-7**
215	**Intermedio 214**	Clorhidrato de 4-(1H-tetrazol-1-il)piperidina	**LCMS (Método K): m/z 154 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,22 min, débilmente activo ante UV**
216		Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico	**Disponible comercialmente, CAS: 84358-13-4**

217		Ciclopropanamina	Disponible comercialmente, CAS: 765-30-0
218	**Intermedios 216 y 217**	Clorhidrato de 4-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)piperidina	**LCMS (Método F)**: m/z 194 $(M+H)^+$ (ES+), a 0,46 min, débilmente activo ante UV
219		1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-amina	Disponible comercialmente, CAS: 3702-13-4
220	**Vía 1 e intermedios 28 y 252**	Clorhidrato de 4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piperidina	**LCMS (Método I)**: m/z 194 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,13 min, activo ante UV
221		Ácido R-pipecolínico	Disponible comercialmente, CAS: 1723-00-8
222		Solución de anhídrido propilfosfónico ≥50 % en peso en acetato de etilo	Disponible comercialmente, CAS: 68957-94-8

223	**Vía 16 e intermedios 160, 221 y 222**	(*R*)-*N*-metil-[1,4'-bipiperidina]-2-carboxamida	**^{1}H-NMR** (400 MHz, DMSO) δ 1,75 - 1,91 (m, 4H), 2,21 - 2,29 (m, 4H), 2,69 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,94 - 3,07 (m, 3H), 3,30 - 3,49 (m, 4H), 3,62 - 3,80 (m, 2H), 4,10 - 4,12 (m, 1H), 9,03 (br.s., 1H), 10,01 (br.s., 1H).
224		Ácido S-pipecolínico	Disponible comercialmente, CAS: 3105-95-1
225	**Vía 16 e intermedios 160, 221 y 224**	(*S*)-*N*-metil-[1,4'-bipiperidina]-2-carboxamida	**^{1}H-NMR** (400 MHz; $CDCl_3$) δ 1,25 - 1,40 (m, 2H), 1,55 - 1,69 (m, 4H), 1,82 - 2,10 (m, 4H), 2,32 - 2,38 (m, 1H), 2,51 - 2,65 (m, 3H), 2,79 - 2,85 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 3,12 - 3,19 (m, 3H), 6,75 (br.s., 1H).
226		Z-β-ala-OH	Disponible comercialmente, CAS: 2304-94-1

227		2-bromopiridina	Disponible comercialmente, CAS: 109-04-6
228		Cbz-OSu	Disponible comercialmente, CAS: 13139-17-8
229	**Intermedios 160, 227 y 228.**	2-([2,4'-bipiperidin]-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**^{1}H-NMR** (400 MHz; $CDCl_3$) δ 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,32 - 1,49 (m, 4H), 1,60 - 2,90 (m, 12H), 2,08 (bs, 1H), 2,51 - 2,75 (m, 4H), 2,91 - 2,98 (m, 3H), 3,25 - 3,50 (m, 6H), 4,12 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H).
230		Ácido propiónico	Disponible comercialmente, CAS: 79-09-4
231		Éter metílico de 2-bromo etilo	Disponible comercialmente, CAS: 6482-24-2
232		Bromuro de bencilo	Disponible comercialmente, CAS: 202-847-3
233		Bromoacetato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 96-32-2

234		1,1'-carbonildiimidazol	Disponible comercialmente, CAS: 530-62-1
235		(2-hidroxietil)metilcarbamato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 57561-39-4
236		1,1,1-trifluoro-3-yodopropano	Disponible comercialmente, CAS: 460-37-7
237		Trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo	Disponible comercialmente, CAS: 6226-25-1
238		2-cloro-N,N-dimetilacetamida	Disponible comercialmente, CAS: 2675-89-0
239		Isotiocianato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 556-61-6
240		Clorhidrato de ácido isoindolina-1-carboxílico	Disponible comercialmente, CAS: 96016-96-5
241		Trimetilfosfonoacetato	Disponible comercialmente, CAS: 5927-18-4

242		Cianoacetato de metilo	Disponible comercialmente, CAS: 105-34-0
243	**Intermedios 240, 241 y 242.**	1-(piperidin-4-il)isoindolina-2-carboxilato de terc-butilo	**^{1}H-NMR** (400 MHz; $CDCl_3$) δ: 1,42 (s, 9H), 1,51 - 1,62 (m, 3H), 3,15 - 3,18 (m, 2 H), 3,37 - 3,42 (m, 4 H), 4,08 - 4,11 (m, 1H), 4,32 - 4,38 (m, 2H), 7,18 - 7,34 (m, 4H).
244		1-yodo-2-fluoroetano	Disponible comercialmente, CAS: 762-51-6
245		4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente, CAS: 109384-19-2
246		1H-1,2,3-triazol	Disponible comercialmente, CAS: 288-36-8
247	**Intermedios 245 y 246**	Clohidrato de 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidina	LCMS (Método K): m/z 153 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,94 min, activo ante UV

248		Amina de 1-etil-4-metil-1*H* pirazol	Disponible comercialmente CAS: 354795-57-6
249		Nitrito de isoamilo	Disponible comercialmente CAS: 110-46-3
250	**Vía 17 e intermedios 248 y 249**	4-etil-5-yodo-1-metil-1*H*-pirazol	**LCMS (Método I)**: m/z 236 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,36 min, activo ante UV
251	**Vía 1 e intermedios 28 y 250**	Clorhidrato de 4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperidina	**LCMS (Método I)**: m/z 194 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,37 min, activo ante UV
252	**Vía 17 e intermedios 219 y 249**	4-metil-5-yodo-1-etil-1*H*-pirazol	**LCMS (Método I)**: m/z 236 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,40 min, activo ante UV
253		4-bromopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo	Disponible comercialmente CAS: 180695-79-8
254		5-metil-2H-tetrazol	Disponible comercialmente CAS: 4076-36-2
255	**Intermedios 253 y 254**	Clorhidrato de 4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidina	^{1}H-NMR: (400 MHz, DMSO) δ 2,15 - 2,29 (m, 4H), 2,56 (s, 3H), 3,08 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,42 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 4,74 - 4,87 (m, 1H), 6,33 - 6,38 (m, 1H).

256		2-bromo-1,3,4-itiadiazol	Disponible comercialmente CAS: 61929-24-6
257		(*R*)-4,4-difluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-(*terc*-butilo)	Disponible comercialmente CAS: 647857-74-7
258	**Intermedios 160 y 257**	Clorhidrato de (*R*)-2-(4,4-difluoro-1-(piperidin-4-il)pirrolidin-2-il)propan-2-ol	**^{1}H-NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,11 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,21 - 1,31 (m, 1H), 1,49 - 1,52 (m, 2H), 1,71 - 1,89 (m, 2H), 2,19 - 2,30 (m, 2H), 2,50 - 2,83 (m, 3H), 3,02 - 3,43 (m, 4H). No se observó N-H ni O-H
259		4,4-difluoropirrolidina-2-carboxilato de (R)-metilo. HCl	Disponible comercialmente CAS: 1408057-39-5
260	**Vía 14 e intermedios 160 y 259**	4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D):** m/z 349 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,03 min, inactivo ante UV

261		4,4-difluoropirrolidina-2-carboxilato de (S)-metilo. HCl	Disponible comercialmente CAS: 156046-05-8
262	**Vía 14 e intermedios 160 y 261**	4-[(2*S*)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 349 $(M+H)^+$ (ES+) a 2,04 min, inactivo ante UV
263		(R)-(-)-3-fluoropirrolidina. HCl	Disponible comercialmente CAS: 136725-55-8
264		(S)-(+)-3-fluoropirrolidina. HCl	Disponible comercialmente CAS: 136725-53-6
265		4,4-difluoropiperidina. HCl	Disponible comercialmente CAS: 144230-52-4
266	Vía 14 e intermedios 160 y 265	4,4-difluoro-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D**): m/z 305 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,97 min, inactivo ante UV

267		Tiomorfolina	Disponible comercialmente CAS: 123-90-0
268	**Vía 13 e intermedios 160 y 267**	4-(tiomorfolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 287 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,86 min, inactivo ante UV
269		1-piperidin-4-il pirolidin-2-ona	Disponible comercialmente CAS: 91596-61-1
270		3,3-difluoro-4-piperidina HCl	Disponible comercialmente CAS: 496807-97-7
271	**Vía 14 e intermedios 160 y 270**	3,3-difluoro-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 305 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,54 min, inactivo ante UV
272	**Vía 13 e intermedios 80 y 160**	4-(morfolin-4-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D):** m/z 271 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,54 min, inactivo ante UV
273		2-(R)-2 trifluorometilpirrolidina	Disponible comercialmente CAS: 1073556-31-6
274	**Vía 13 e intermedios 160 y 273**	4-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D):** m/z 267 (M+H)+ (ES+) a 2,27 y 2,30 min, inactivo ante UV

275		Piperidina	Disponible comercialmente CAS:110-89-4
276	**Vía 13 e intermedios 160 y 275**	1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 269 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,06 min, inactivo ante UV
277		2-(S)- 2 trifluorometilpirrolidina	Disponible comercialmente CAS: 119580-41-5
278	**Vía 13 e intermedios 160 y 277**	4-[(2*S*)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 323 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,27 min, inactivo ante UV
279		3-azabiciclo[3.1.0]hexano. HCl	**Disponible comercialmente CAS: 73799-64-1**
280	**Vía 14 e intermedios 160 y 279**	4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D): m/z 267 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,24 min, inactivo ante UV**

281		Ácido de (R)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico	Disponible comercialmente CAS: 28697-17-8
282	**Intermedio 281**	(2*R*)-2-(dimetilcarbamoil) piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**^{1}H NMR:** (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 1,22 - 1,42 (m, 12 H), 1,46 - 1,83 (m, 4 H), 2,79 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,70 (d, *J*=12,5 Hz, 1 H), 4,74 - 4,94 (m, 1 H)
283	**Vía 14 e intermedios 160 y 282**	(2R)-2-(dimetilcarbamoil)-1,4'-bipiperidina-1'-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D):** m/z 340 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,89 min, inactivo ante UV
284		Ácido (S)-3-Boc-tiazolidina-4-carboxílico	**Disponible comercialmente CAS: 63091-82-7**
285	**Intermedio 284**	(4S)-1,3-tiazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-metilo de 3-terc-butilo	**^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (s, 5 H), 1,43 (s, 4 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,22 - 3,37 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,34 - 4,52 (m, 1 H), 4,57-4,60 (m, 0,5 H), 4,61 - 4,70 **(m, 1H), 4,84 - 4,92 (m, 0,5 H)**

286	**Vía 14 e intermedios 160 y 284**	4-[(4*S*)-4-(metoxicarbonil)-1,3-thiazolidin-3-il]piperidina-1-carboxilato de *ter*c-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 331 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,16 min, inactivo ante UV
287		5-(prrolidin-2-il)-1H-1,2,3,4-tetrazol	Disponible comercialmente CAS: 758710-03-1
288	**Vía 13 e intermedios 160 y 287**	4-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 323 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,90 min, inactivo ante UV
289		Clorhidrato de éster metílico de ácido (R)-2-piperidincarboxílico	Disponible comercialmente CAS: 18650-38-9
290	**Vía 14 e intermedios 160 y 289**	(2R)-1,4'-bipiperidina-1',2-dicarboxilato de 2-metilo de 1'-terc-butilo	LCMS (Método C): m/z 327 $(M+H)^+$ (ES+) a 1,43 min, inactivo ante UV

291		Éster de 2-metilo de éster de 1-terc-butilo de ácido (2R,4R)-4-hidroxipirrolidina-1,2-dicarboxílico	Disponible comercialmente CAS: 114676-69-6
292		D-prolina, 2-metil-, éster metílico, clorhidrato (1:1)	Disponible comercialmente CAS: 1286768-32-8
293	**Vía 14 e intermedios 160 y 292**	4-[(2*R*)-2-(metoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 271 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,36 min, inactivo ante UV
294		(2R)-(+)-1-Boc-2-pirrolidinmetanol	**Disponible comercialmente CAS: 83435-58-9**
295	**Intermedio 294**	(2R)-2-(fluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo	**^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,46 (s, 5 H), 1,57 (s, 4 H), 1,80 - 2,00 (m, 2 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 3,09 - 3,23 (m, 1 H), 3,65 (dt, J=11,4, 7,8 Hz, 1 H), 3,80 - 3,96 (m, 1 H), 4,17 (dd, J=8,8, 3,3 Hz, 1 H), 4,51 (t, J=8,4 Hz, 1 H)

296	**Vía 14 e intermedios 160 y 295**	4-[(2*R*)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 287 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,56 min, inactivo ante UV
297	**Intermedio 294**	(2*R*)-2-(difluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo	**^{1}H NMR:** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 - 1,45 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 1,57 (s, 6 H), 3,16 (dt, *J*=11,0, 6,8 Hz, 1 H), 3,22 - 3,32 (m, 1 H), 3,34 - 3,54 (m, 1 H) 3,59 - 3,73 (m, 2 H), 3,77 - 3,99 (m, 1 H), 4,12 - 4,29 (m, 1 H)
298	**Vía 14 e intermedios 160 y 297**	4-[(2R)-2-(difluorometil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D):** m/z 305 $(M+H)^+$ (ES+) a 2,80 min, inactivo ante UV
299		7-oxa-1-azaspiro[4.4] nonan-6-ona.HCl	Disponible comercialmente CAS:1018670-73-9

300	**Vía 14 e intermedios 160 y 299**	4-(6-oxo-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-il)piperidina-1-carboxilato de *ter*c-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 325 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,08 min, inactivo ante UV
301		Cloroformiato de 4-nitrofenilo	Disponible comercialmente CAS: 7693-46-1
302	**Vía 18 e intermedios 1, 32 y 301**	2-[4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo	**LCMS (Método D)**: m/z 426 $(M+H)^+$ (ES+) a 2,12 min, activo ante UV
303		Etanol-1,1,2,2,2-d_5	**Disponible comercialmente** **CAS: 1859-08-1**
304		Etanol-1,1-d_2	**Disponible comercialmente** **CAS: 1859-09-2**
305		Etanol-2,2,2-d_3	**Disponible comercialmente** **CAS: 1759-87-1**
306	**Vía 18 e intermedios 1, 9 y 301**	2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 4-nitrofenilo	**LCMS (Método D)**: m/z 440 $(M+H)^+$ (ES+) a 2,11 min, activo ante UV

307		Clorhidrato de dimetilamina	Disponible comercialmente CAS: 506-59-2
308	**Vía 15 e intermedios 130 y 288**	Mezcla de 4-[2-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo y 4-[2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 337 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,43 min, inactivo ante UV
309		(2*R*,4*R*)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-terc-butilo	Disponible comercialmente CAS 647857-43-0
310		(2R,4S)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-metilo de 1-terc-butilo	Disponible comercialmente CAS 647857-39-4

311	**Vía 14 e intermedios 160 y 309**	4-[(2*R*,4*R*)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 331 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,96 min, inactivo ante UV
312	**Vía 14 e intermedios 160 y 310**	4-[(2*R*,4S)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo	**LCMS (Método D)**: m/z 331 $(M+H)^+$ (ES+) a 2,04 min, inactivo ante UV
313		(R)-2-(pirrolidin-2-il)tiazol	Disponible comercialmente CAS: 1228558-20-0
314	Vía 9 e intermedios 160 y 313	Clorhidrato de 4-[(2R)-2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]piperidina	LCMS (Método K): m/z 238 $(M+H)^+$ (ES+) a 7,00 min, activo ante UV
315		(2R)-2-(tiofen-2-il)pirrolidina	Disponible comercialmente CAS: 154777-22-7

316	**Vía 9 e intermedios 160 y 315**	Diclorhidrato de 4-[(2*R*)-2-(tiofen-2-il)pirrolidin-1-il]piperidina	**LCMS (Método K)**: m/z 237 $(M+H)^+$ (ES+) a 7,80 min, activo ante UV
317		3-[(2*R*)-pirrolidin-2-il]-1,2-oxazol	Disponible comercialmente CAS: 1255147-67-1
318	**Vía 9 e intermedios 160 y 317**	Diclorhidrato de 4-[2-(1,2-oxazol-3-il)pirrolidin-1-il]piperidina	**LCMS (Método K)**: m/z 222 $(M+H)^+$ (ES+) a 6,24 min, activo ante UV
319	**Vía 15 e intermedios 114 y 194**	Clorhidrato de 4-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)piperidina	**LCMS (Método I):** m/z $(M+H)^+$ (ES+) a 3,128 min, activo ante UV
320	**Vía 15 e intermedios 114 y 194**	Clorhidrato de 4-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)piperidina	**LCMS (Método I): m/z 182 $(M+H)^+$ (ES+) a 2,54 min, activo ante UV**
321		Diclorhidrato de 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina	**Disponible comercialmente CAS: 147740-02-1**

322		Cloruro de 6-bromohexanoil	Disponible comercialmente CAS: 22809-37-6
323	**Vía 6 e intermedios 3 y 53**	2-[4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo.HCl	**LCMS (Método J)**: m/z 322 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4.37 min, inactivo ante UV

Tabla 3

Ejemplo N.º	Nombre	Intermedio	Método de síntesis	^{1}H NMR	Método de LCMS	Datos de LCMS
1-1	Isómero 2: 2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 5**	**a**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,60 – 1,86 (m, 11H), 1,95 – 2,02 (m, 2H), 2,60 – 2,66 (m, 1H), 2,76 - 2,84 (m, 2H), 3,10 – 3,28 (m, 4H), 3,98 (q, J = 6,6 Hz, 2H), 6,78 – 6,83 (m, 2H), no se observó NH	**B**	m/z 333 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,69 min, inactivo ante UV
1-2	Isómero 2: 2-[4-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 22**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,81 - 2,23 (m, 12H), 2,77 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 3,15 (m, 2H), 3,28 – 3,35 (m, 2H), 3,35 – 3,46 (m, 2H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), no se observó NH	**C**	m/z 367/369 $(M+H)^+$(ES+), a 1,57 min, activo ante UV

1-3	Isómero 2: 2-{4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 33**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,60 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,93 (m, 8H), 1,97 – 2,06 (m, 2H), 2,61 – 2,73 (m, 2H), 2,78 – 2,87 (m, 2H), 3,14 – 3,20 (m, 2H), 3,26 – 3,33 (m, 2H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), no se observó NH	**G**	m/z 401 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,42 min, activo ante UV
1-4	Isómero 2: 2-[4-(4-ciano-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 1-3**	**c**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1,58 – 1,71 (m, 2H), 1,73 – 1,92 (m, 8H), 1,95 – 2.05 (m, 2H), 2,62 – 2,73 (m, 2H), 2,76 – 2,87 (m, 2H), 3,13 – 3,19 (m, 2H), 3,25 – 3,32 (m, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 8,02 (s. 1H), 12,66 (br. 1H).	**G**	m/z 358 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,71 min, activo ante UV

1-5	Isómero 2: 2-[4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 25**	**as**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,20 – 1,31 (m, 3H), 1,67 – 1,82 (m, 2H), 1,87 - 2,02 (m, 8H), 2,10 – 2,18 (m, 2H), 2,61 – 2,72 (m, 1H), 2,76 – 2,88 (m, 1H), 2,90 – 3,04 (m, 2H), 3,25 – 3,29 (m, 2H), 3,36 – 3,46 (m, 2H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2H), no se observó NH	**C**	m/z 401/403/405 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,57 min, activo ante UV
1-6	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 15**	**at**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81 – 2,10 (m, 11H), 2,17 – 2,53 (m, 1H), 2,57 – 2,79 (m, 2H), 2,87 – 3,05 (m, 2H), 3,19 – 3,47 (m, 4H), 3,59 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,93 (s, 1H).	**B**	m/z 333 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,78 min, inactivo ante UV

1-7	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 6**	**d**	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,76 - 2,09 (m, 12H), 2,54 - 2,78 (m, 2H), 2,92 – 2,96 (m, 2H), 3,19 - 3,29 (m, 2H), 3,37 (dt, J = 13,6, 6,6 Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,90 (s, 1H)	**B**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,07 min, inactivo ante UV
1-8	Isómero 2: 2-{4-[1-(etoxicarbonil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 5**	**d**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,42 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,74 - 2,15 (m, 12H), 2,70 – 2,76 (m, 1H), 2,93 – 2,99 (m, 2H), 3,19 - 3,49 (m, 5H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,42 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,35 (s, 1H)	**B**	m/z 405 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,94 min, débilmente activo ante UV

1-9	Isómero 2: 2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 34**	**b y e**	400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,60 – 1,85 (m, 10H), 1,99 – 2,08 (m, 2H), 2,11 (d, J = 1 Hz, 3H), 2,60 – 2,71 (m, 2H), 2,79 – 2,88 (m, 2H), 3,21 – 3,28 (m, 2H), 3,28 – 3,32 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 6,49 (s, 1H)	**G**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,83 min, activo ante UV
1-10	Isómero 2: 2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 34**	**b y e**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,22 – 1,36 (m, 3H), 1,82 – 2,10 (m, 10H), 2,12 – 2,27 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,76 – 2,97 (m, 2H), 2,99 – 3,12 (m, 2H), 3,25 – 3,47 (m, 4H), 3,53 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H)	**G**	m/z 361 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,55 min, activo ante UV

1-11	Isómero 2: 2-[4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 36**	**b y e**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,57 – 1,93 (m, 10H), 1,96 – 2,06 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,59 – 2,79 (m, 2H), 2,81 – 2,92 (m, 2H), 3,15 – 3,22 (m, 2H), 3,26 – 3,33 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 6,66 (s, 1H)	**G**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,54 min, activo ante UV
1-12	Isómero 2: 2-[4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 36**	**b y e**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,59 – 1,91 (m, 10H), 1,98 – 2,05 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,67 – 2,75 (m, 2H), 2,82 – 2,90 (m, 2H), 3,16 – 3,22 (m, 2H), 3,27 – 3,32 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H)	**G**	m/z 361 (M+H)+ (ES+), a 5,34 min, activo ante UV

1-13	Isómero 2: 2-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 20**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,81 - 2,01 (m, 10H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 2,55 – 2,66 (m, 1H), 2,66 – 2,79 (m, 1H), 2,91 – 3,00 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,32 (s, 1H),), 3,34 – 3,40 (m, 1H), 3,41 – 3,46 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 6,86 (s, 1H)	**C**	m/z 367/369 $(M+H)^+$(ES+), a 1,61 min, activo ante UV
1-14	Isómero 2: 2-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 20**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,81 - 2,01 (m, 10H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 2,55 – 2,66 (m, 1H), 2,66 – 2,78 (m, 1H), 2,90 – 3,00 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,31 (s, 1H),), 3,34 – 3,47 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H)	**C**	m/z 381/383 $(M+H)^+$(ES+), a 1,69 min, activo ante UV

1-15	Isómero 2: 2-{4-[1-metilo-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 37**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,58 – 1,72 (m, 2H), 1,73 – 1,93 (m, 8H), 1,95 – 2,08 (m, 2H), 2,65 – 2,81 (m, 2H), 2,82 – 2,92 (m, 2H), 3,14 – 3,23 (m, 2H), 3,25 – 3,34 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,02 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H)	**G**	m/z 415 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,95 min, activo ante UV
1-16	Isómero 2: 2-[4-(4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 21**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,79 - 2,00 (m, 10H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 2,56 – 2,66 (m, 1H), 2,67 – 2,76 (m, 1H), 2,89 – 3,00 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,31 (s, 1H),), 3,33 – 3,40 (m, 1H), 3,41 – 3,46 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,69 (s, 3H)	**C**	m/z 401/403/405 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,70 min, activo ante UV

1-17	Isómero 2: 2-[4-(4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 21**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,79 - 2,00 (m, 10H), 2,01 - 2,10 (m, 2H), 2,55 – 2,66 (m, 1H), 2,66 – 2,79 (m, 1H), 2,90 – 2,99 (m, 2H), 3,26 (s, 1H), 3,31 (s, 1H),), 3,34 – 3,47 (m, 2H), 3,53 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H)	**C**	m/z 415/417/419 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,79 min, activo ante UV
1-18	Isómero 2: 2-[4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 7**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,68 - 2,13 (m, 12H), 2,69 – 2,75 (m, 2H), 2,91 – 2,98 (m, 2H), 3,18 - 3,52 (m, 4H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), no se observó NH	**B**	m/z 333 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,16 min, inactivo ante UV

1-19	Isómero 2: 2-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 8**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 6,2 Hz, 3H), 1,60 - 2,20 (m, 12H), 2,53 – 2,59 (m, 1H), 2,70 – 2,75 (m, 1H), 2,92 – 2,98 (m, 2H), 3,21 - 3,47 (m, 4H), 4,01 - 4,20 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), no se observó 3xNH	**B**	m/z 348 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,75 min, inactivo ante UV
1-20	Mezcla de diastereómeros: 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 38**	**b**	400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,56 - 1,70 (m, 2H), 1,79 - 2,01 (m, 8H), 2,05 – 2,25 (m, 2H), 2,51 – 2,83 (m, 2H), 2,88 – 3,14 (m, 2H), 3,23 - 3,51 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,03 (br, 1H), 7,34 – 7,43 (m, 1H)	**B**	m/z 333 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,70 min, inactivo ante UV

1-21	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 9**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 - 1,30 (m, 3H), 1,67 - 2,30 (m, 12H), 2,57 – 2,63 (m, 1H), 2,70 – 2,84 (m, 1H), 3,00 – 3,15 (m, 2H), 3,22 - 3,61 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 4,11 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 6,04 (s, 1H), 7,37 (s, 1H)	**B**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,18 min, inactivo ante UV
1-22	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 10**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 - 1,32 (m, 3H), 1,54 - 1,71 (m, 2H), 1,78 - 2,12 (m, 10H), 2,43 – 2,49 (m, 1H), 2,60 - 2,78 (m, 1H), 2,84 - 2,96 (m, 2H), 3,16 - 3,46 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 4,03 - 4,20 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,32 (s, 1H)	**B**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,51 min, inactivo ante UV

1-23	Isómero 2: 2-[4-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 41**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,57 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,91 (m, 6H), 1,92 – 2,05 (m, 4H), 2,63 – 2,72 (m, 2H), 2,73 – 2,85 (m, 2H), 3,13 – 3,21 (m, 2H), 3,25 – 3,34 (m, 2H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,12 (s, 1H),	**G**	m/z 334 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,37 min, activo ante UV
1-24	Isómero 2: 2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 42**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,58 – 1,73 (m, 2H), 1,73 – 1,92 (m, 6H), 1,96 – 2,10 (m, 4H), 2,65 – 2,74 (m, 1H), 2,79 – 2,89 (m, 2H), 2,91 – 3,03 (m, 1H), 3,20 – 3,32 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 7,61 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,4 Hz, 1H),	**G**	m/z 336 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,15 min, activo ante UV

1-25	Isómero 2: 2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 42**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,59 – 1,74 (m, 2H), 1,76 – 1,92 (m, 6H), 1,97 – 2,09 (m, 4H), 2,63 – 2,75 (m, 1H), 2,80 – 2,90 (m, 2H), 2,92 – 3,05 (m, 1H), 3,14 – 3,20 (m, 2H), 3,25 – 3,34 (m, 2H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,0 Hz, 1H)	**F**	m/z 350 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,61 min, activo ante UV
1-26	Isómero 2: 2-[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 17**	**f**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 – 1,38 (m, 3H), 1,77 – 3,21 (m, 15H), 3,23 – 3,78 (m, 5H), 4,00 – 4,27 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), no se observa NH	**E**	m/z 334 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,78 min, inactivo ante UV

1-27	Isómero 2: 2-[4-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 23**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,73 - 2,35 (m, 12H), 2,79 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,84 – 3,15 (m, 4H), 3,31 – 3,46 (m, 4H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), no se observa NH	**C**	m/z 362 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,43 min, activo ante UV
1-28	Isómero 2: 2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 43**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,62 – 1,74 (m, 2H), 1,75 – 1,94 (m, 6H), 1,95 – 2,06 (m, 4H), 2,65 – 2,74 (m, 1H), 2,74 – 2,83 (m, 2H), 2,93 – 3,01 (m, 1H), 3,14 – 3,21 (m, 2H), 3,26 – 3,32 (m, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 9,15 (s, 1H)	**G**	m/z 335 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,89 min, activo ante UV

1-29	Isómero 2: 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 44**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,62 – 1,74 (m, 2H), 1,75 – 1,95 (m, 6H), 1,95 – 2,05 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,65 – 2,72 (m, 1H), 2,72 – 2,81 (m, 2H), 2,93 – 3,03 (m, 1H), 3,14 – 3,20 (m, 2H), 3,25 – 3,33 (m, 2H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H)	**F**	m/z 349 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,63 min, activo ante UV
1-30	Isómero 2: 2-[4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2, 28, 29 y 30**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 7,0, 3H), 1,59 – 1,95 (m, 8H), 1,95 – 2,20 (m, 4H), 2,39 – 2,93 (m, 4H), 3,09 – 3,53 (m, 4H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 8,82 (s, 1H)	**G**	m/z 351 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,47 min, activo ante UV

1-31	Isómero 2: 2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 31**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 – 1,27 (m, 3H), 1,88 – 1,92 (m, 4H), 1,92 – 2,26 (m, 6H), 2,39 – 2,63 (m, 2H), 2,66 – 2,87 (m, 3H), 3,00 – 3,40 (m, 4H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,80 – 4,96 (m, 1H), 8,93 (s, 1H)	**F**	m/z 335 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,56 min, activo ante UV
1-32	Isómero 2: 2-[4-(1H-pirrol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 11**	**a**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,91 - 2,06 (m, 10H), 2,13 – 2,18 (m, 2H), 2,81 - 2,87 (m, 1H), 3,00 – 3,04 (m, 2H), 3,30 - 3,43 (m, 4H), 3,95 – 4,00 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,77 (t, J = 2,0 Hz, 2H)	**B**	m/z 332 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,90 min, inactivo ante UV

1-33	Isómero 2: 2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 12**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,78 - 2,13 (m, 12H), 2,63 - 2,73 (m, 1H), 2,88 – 2,95 (m, 2H), 3,19 - 3,40 (m, 4H), 4,05 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,09 – 4,13 (m, 1H), 6,20 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H)	**B**	m/z 333 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,14 min, inactivo ante UV
1-34	Isómero 1: 2-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 13**	**d**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,79 - 2,01 (m, 9H), 2,06 (s, 3H), 2,07 – 2,18 (m, 3H), 2,65 - 2,78 (m, 1H), 2,92 – 2,98 (m, 2H), 3,28 - 3,43 (m, 4H), 4,03 – 4,11 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,28 (s, 1H)	**B**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,43 min, inactivo ante UV

1-34	Isómero 2: 2-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 11**	**d**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,81 - 2,19 (m, 9H), 2,07 (s, 3H), 2,10 – 2,16 (m, 3H), 2,65 - 2,81 (m, 1H), 2,93 – 2,99 (m, 2H), 3,21 - 3,49 (m, 4H), 4,10 – 4,12 (m, 1H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,28 (s, 1H)	**B**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,55 min, inactivo ante UV
1-35	Isómero 2: 2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 18**	**f**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 (t, 3H), 1,76 – 2,10 (m, 10H), 2,10 – 2,24 (m, 2H), 2,62 – 2,79 (m, 1H), 2,84 – 3,02 (m, 2H), 3,17 – 3,28 (m, 2H), 3,28 – 3,42 (m, 2H), 3,98 – 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,38 – 4,59 (m, 1H), 7,54 (s, 1H) 7,64 (s, 1H)	**E**	m/z 334 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,90 min, inactivo ante UV

1-36	Isómero 2: 2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1, 16 y 56**	**f**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 – 1,81 (m, 3H), 1,84 – 2,12 (m, 10H), 2,13 – 2,30 (m, 2H), 2,62 – 2,88 (m, 1H), 2,88 – 3,08 (m, 2H), 3,22 – 3,33 (m, 2H), 3,34 – 3,47 (m, 2H), 4,06 – 4,15 (m, 2H), 4,16 – 4,25 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,10 (s, 1H),	**E**	m/z 334 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,88 min, inactivo ante UV
1-37	Isómero 2: 2-[4-hidroxi-4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 47**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,65 – 1,88 (m, 6 H), 1,93 – 2,04 (m, 4 H), 2,14 – 2,26 (m, 2H), 2,36 – 2,47 (m, 2 H), 2,62 – 2,72 (m, 1 H), 3,12 – 3,20 (m, 2 H), 3,23 – 3,31 (m, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,04 (s, 1 H), 6,77 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 11,71 (s, 1 H)	**H**	m/z 349 (M+H)+ (ES+), a 7,05 min, activo ante UV

1-38	Isómero 2: 2-[4-(1H-imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 48**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,71 – 1,86 (m, 6 H), 1,89 – 2,08 (m, 6 H), 2,53 – 2,58 (m, 2 H), 2,59 – 2,71 (m, 1 H), 2,84 (s, 3 H), 3,11 – 3,20 (m, 2 H), 3,22 – 3,29 (m, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,82 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 11,94 (s, 1 H)	**F**	m/z 363 (M+H)+ (ES+), a 1,41 min, activo ante UV
1-39	Isómero 2: 2-[4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 49**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,70 – 1,90 (m, 6 H), 1,93 – 2,04 (m, 4 H), 2,11 – 2,24 (m, 2H), 2,42 – 2,47 (m, 2 H), 2,63 – 2,72 (m, 1 H), 3,11 – 3,18 (m, 2 H), 3,24 – 3,30 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,09 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H)	**G**	m/z 363 (M+H)+ (ES+), a 4,05 min, activo ante UV

1-40	Isómero 2: 2-[4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 50**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,72 – 2,21 (m, 12 H), 2,60 – 2,72 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 3,11 – 3,18 (m, 2 H), 3,24 – 3,30 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,78 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H)	**F**	m/z 377 (M+H)+ (ES+), a 1,50 min, activo ante UV
1-41	Isómero 2: 2-[4-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 24**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 – 1,40 (m, 3H), 1,56 - 2,12 (m, 11H), 2,30 – 2,39 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,57 – 2,78 (m, 2H), 3,21 – 3,45 (m, 4H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H)	**C**	m/z 363 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,70 min, activo ante UV

1-42	Isómero 2: 2-[4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 73**	**at**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,82 - 2,19 (m, 15 H), 2,82 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,92 - 3,05 (m, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 3,34 - 3,44 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,02 - 4,16 (m, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H)	**E**	m/z 333 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,77 min, activo ante UV
1-43	Isómero 2: 2-[4-(1,2-oxazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 74**	**at**	(400 MHz, metanol-d_4) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,65 - 1,82 (m, 2 H), 1,84 - 2,20 (m, 10 H), 2,72 - 3,02 (m, 4 H), 3,27 (s, 2 H), 3,39 (q, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H)	**E**	m/z 334 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,14 min, activo ante UV

1-44	Isómero 2: 2-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 119**	**at**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,82 - 2,17 (m, 12 H), 2,22 (s, 3 H), 2,83 (quin, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,00 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 3,39 (q, J = 6,5 Hz, 2 H), 4,01 - 4,15 (m, 3 H), 6,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1 H)	**E**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,11 min, activo ante UV
1-45	Isómero 2: 2-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 119**	**at**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,81 - 2,17 (m, 12 H), 2,22 (s, 3 H), 2,83 (quin, J = 7,9 Hz, 1 H), 2,95 - 3,05 (m, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,00 - 4,13 (m, 1 H), 6,04 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1 H)	**E**	m/z 333 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,84 min, activo ante UV

	1-46	Isómero 2: 2-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 120**	**at**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,60 - 1,78 (m, 2 H), 1,84 - 2,01 (m, 8 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 2,67 - 2,88 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,12 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 6,09 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1 H)	**E**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,89 min, activo ante UV
	1-47	Isómero 2: 2-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 120**	**at**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,37 (t, J = 7,22 Hz, 3 H), 1,60 - 1,78 (m, 2 H), 1,82 - 2,04 (m, 8 H), 2,07 - 2,19 (m, 2 H), 2,67 - 2,87 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 3,39 (q, J = 6,6 Hz, 2 H), 4,05 - 4,18 (m, 4 H), 6,09 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 1,6 Hz, 1 H)	**E**	m/z 361 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,23 min, activo ante UV

1-48	Isómero 2: 2-[4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 173**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,58 - 2,19 (m, 13 H), 2,52 - 2,87 (m, 2 H), 2,93 - 3,12 (m, 2 H), 3,23 - 3,51 (m, 5 H), 3,68 (s, 3 H), 4,00 (t, J=7,3 Hz, 2 H), 6,05 (br, s,, 1 H), 7,42 (s, 1 H)	**B**	m/z 361 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,66 min, activo ante UV
1-49	Isómero 2: 2-[4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 173**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,56 - 2,20 (m, 13 H), 2,51 - 2,83 (m, 2 H), 2,90 - 3,12 (m, 2 H), 3,25 - 3,50 (m, 5 H), 4,00 (t, J=7,4 Hz, 2 H), 4,12 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 6,05 (br, s,, 1 H), 7,42 (s, 1 H)	**B**	m/z 375 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,16 min, activo ante UV

1-50	Isómero 2: 2-[4-(1,3-tiazol-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 164**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,51 - 2,31 (m, 11 H), 2,63 - 3,16 (m, 4 H), 3,20 - 3,47 (m, 5 H), 4,12 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 6,90 - 7,05 (br. s., 1 H), 8,76 (s, 1 H)	**B**	m/z 350 $(M+H)^+$ (ES+), a 1.39 min, débilmente activo ante UV
1-51	Isómero 2: 2-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 1-1 y 165.**	**g**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,74 - 2,15 (m, 12 H), 2,72 (br, s,, 2 H), 3,01 (br, s,, 2 H), 3,28 - 3,46 (m, 4 H), 3,32 (s, 3 H), 3,61 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 4,04 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 4,11 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H)	**B**	m/z 391 $(M+H)^+$ (ES+), a 3.56 min, débilmente activo ante UV

1-52	Isómero 2: 2-{4-[1-(cianometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 1-1 y 166.**	**h**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,47 - 2,32 (m, 11 H), 2,64 - 3,26 (m, 4 H), 3,27 - 3,50 (m, 5 H), 4,06 - 4,17 (m, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 6.97 (br. s., 1 H), 7,02 (s, 1 H)	**B**	m/z 372 $(M+H)^+$ (ES+), a 3.24 min, débilmente activo ante UV
1-53	Isómero 2: Ácido (2-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-1-il)acético	**Ejemplo 1-1 y 167.**	**i**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,59 - 1,94 (m, 10 H), 1,95 - 2,08 (m, 2 H), 2,80 - 2,93 (m, 2 H), 3,95 - 4,07 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,29 - 4,38 (br. s., 2 H), 6,70 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H). 7 protones oscurecidos por el pico de agua.	**B**	m/z 391 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,57 min, inactivo ante UV

1-54	Isómero 2: 2-(4-{1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 1-53 y 168.**	**i**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,71 - 2,33 (m, 11 H), 2,68 - 3,20 (m, 4 H), 2,81 (d, J=4,7 Hz, 3 H), 3,27 - 3,48 (m, 5 H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 6,01 (br. s, 1 H), 6,91 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H)	**B**	m/z 404 $(M+H)^+$ (ES+), a 2.18 min, débilmente activo ante UV
1-55	Isómero 2: 2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 177**	**as**	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,51 - 2,26 (m, 15 H), 2,56 - 2,82 (m, 2 H), 2,92 - 3,14 (m, 2 H), 3,20 - 3,53 (m, 4 H), 3,69 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 7,18 (s, 1 H)	**B**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,22 min, activo ante UV

1-56	Isómero 2: 2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 177**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,63 (s, 5 H), 1,68 - 2,25 (m, 10 H), 2,43 - 2,75 (m, 2 H), 2,84 - 3,06 (m, 2 H), 3,29 - 3,43 (m, 4 H), 3,82 (br. s., 3 H), 4,10 - 4,18 (m, 2 H), 7,18 (s, 1 H)	**B**	m/z 361 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,70 min, activo ante UV
1-57	Isómero 2: 2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 178**	**as**	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,53 - 2,20 (m, 15 H), 2,54 - 2,90 (m, 2 H), 2,94 - 3,17 (m, 2 H), 3,27 - 3,50 (m, 4 H), 3,68 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 7,04 (s, 1 H)	**B**	m/z 347 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,74 min, activo ante UV

1-58	Isómero 2: 2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 178**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,67 - 2,19 (m, 15 H), 2,54 - 2,82 (m, 2 H), 2,93 - 3,12 (m, 2 H), 3,25 - 3,48 (m, 4 H), 3,77 (s, 3 H), 4,11 (q, J=7,3 Hz, 2 H), 7,04 (s, 1 H)	**B**	m/z 361 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,07 min, activo ante UV
1-59	Isomer 2: 2-[4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 173**	**b**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,33 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,77 (d, J=10,7 Hz, 2 H), 1,90 - 2,10 (m, 8 H), 2,10 - 2,24 (m, 2 H), 2,13 (s, 3 H), 2,79 - 2,96 (m, 2 H), 3,08 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 3,28 - 3,30 (m, 2 H), 3,37 - 3,45 (m, 2 H), 4,07 - 4,18 (m, 4 H), 7,18 (s, 1 H)	**I**	m/z 375 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,22 min, débilmente activo ante UV

1-60	Isómero 2: 2-[4-(4-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 251**	**b**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,18 - 1,40 (m, 6 H), 1,96 – 2,10 (m, 3H), 2,11 - 2,31 (m, 5H), 2,33 – 2,46 (m, 2H), 2,59 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67 – 2,84 (m, 2H), 3,07 – 3,23 (m, 1H), 3,37 - 3,61 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 3H), 7,28 (s, 1H).	**I**	m/z 375 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,36 min, activo ante UV
1-61	Isómero 2: 2-[4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 247**	**ak**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,88 - 2,02 (m, 4H), 2,12 – 2,28 (m, 8H), 2,81 - 2,92 (m, 1H), 2,93 - 3,05 (m, 2H), 3,27 – 3,36 (m, 2H), 3,37 - 3,46 (m, 2H), 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2H), 4,51 - 4,61 (m, 1H), 7,69 (s, 2H).	**I**	m/z 334 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,90 min, activo ante UV

1-62	Isómero 2: 2-[4-(1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 215**	**b**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,90 - 2,00 (m, 4 H), 2,05 - 2,21 (m, 6 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 2,81 - 2,91 (m, 1 H), 3,02 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 4,10 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,60 - 4,71 (m, 1 H), 9,26 (s, 1 H)	**I**	m/z 335 $(M+H)^+$ (ES+), a 3.47 min, débilmente activo ante UV
1-63	Isómero 2: 2-[4-(5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 255**	**b**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,20 - 1,34 (m, 4H), 1,90 – 2,03 (m, 4H), 2,04 - 2,32 (m, 9H), 2,61 (s, 3H), 2,84 - 2,93 (m, 1H), 3,02 – 3,13 (m, 2H), 3,30 - 3,52 (m, 2H), 4,12 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,42 – 4,54 (m, 1H).	**I**	m/z 349 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,44 min, activo ante UV

	1-64	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 195**	**b**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,82 - 2,31 (m, 8 H), 2,74 - 3,72 (m, 12 H), 4,02 - 4,16 (m, 5 H)	**I**	m/z 349 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,40 min, activo ante UV
	1-65	Isómero 2: 2-[4-(1-etil-1*H*-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 320**	**ak**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,42 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,62 - 1,96 (m, 10 H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,66 - 2,76 (m, 1 H), 2,82 - 2,91 (m, 2 H), 2,95 - 3,06 (m, 1 H), 3,17 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,25 - 3,32 (m, 2 H), 4,00 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 4,39 (q, *J*=7,3 Hz, 2 H)	**I**	m/z 363 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,75 min, activo ante UV

1-66	Isómero 2: 2-[4-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 319**	**ak**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,49 (t, *J*=7,3 Hz, 3 H), 1,61 - 1,75 (m, 2 H), 1,75 - 1,92 (m, 6 H), 1,92 - 2,06 (m, 4 H), 2,63 - 2,74 (m, 1 H), 2,79 (d, *J*=11,3 Hz, 2 H), 2,88 (tt, *J*=11,4, 4,0 Hz, 1 H), 3,16 (d, *J*=6,7 Hz, 2 H), 3,28 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,00 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,64 (q, *J*=7,3 Hz, 2 H)	**I**	m/z 363 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,06 min, activo ante UV
1-67	Isómero 2: 2-[4-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 218**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 - 1,26 (m, 7 H), 1,66 - 1,94 (m, 8 H), 1,94 - 2,06 (m, 4 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 2,89 (d, J=11,6 Hz, 2 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,18 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 3,26 - 3,35 (m, 2 H), 3,84 (s, 1 H), 3,96 - 4,07 (m, 2 H)	**I**	m/z 375 $(M+H)^+$ (ES+), a 3.88 min, débilmente activo ante UV

1-68	Isómero 2: 2-[4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1-$^2H_2$)etilo	**302 y 304**	**j**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (s, 3 H), 1,73 - 2,03 (m, 12 H), 2,61 - 2,74 (m, 1 H), 2,78 - 2,88 (m, 2 H), 3,14 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,26 (q, *J*=6,6 Hz, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 1 H), 6,20 (t, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,37 - 7,44 (m, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 1 H)	**E**	m/z 335 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,59 min, inactivo ante UV
1-69	Isómero 2: 2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-$^2H_3$)etilo	**302 y 305**	**j**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73 - 2,03 (m, 12 H), 2,61 - 2,74 (m, 1 H), 2,84 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 3,14 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 3,26 (q, J=6,6 Hz, 2 H), 3,96 (s, 2 H), 4,07 - 4,17 (m, 1 H), 6,20 (t, J=2,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 1 H), 7,68 - 7,80 (m, 1 H)	**E**	m/z 336 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,58 min, inactivo ante UV

	1-70	Isómero 2: 2-[4-(1*H*-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de ($^2H_5$)etilo	**302 y 303**	**j**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,73 - 2,03 (m, 12 H), 2,68 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 2,84 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 3,14 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 4,07 - 4,15 (m, 1 H), 6,20 (t, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,75 (m, 1 H)	**E**	m/z 338 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,58 min, inactivo ante UV
	1-71	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1-$^2H_2$)etilo	**306 y 304**	**j**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (s, 3 H), 1,47 (q, *J*=11,8 Hz, 2 H), 1,65 - 1,94 (m, 8 H), 1,94 - 2,03 (m, 2 H), 2,56 - 2,72 (m, 2 H), 2,82 (d, *J*=11,3 Hz, 2 H), 3,13 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,23 - 3,28 (m, 2 H), 3,68 - 3,74 (s, 3 H), 6,02 (s, 1 H), 7,25 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H)	**E**	m/z 349 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,59 min, inactivo ante UV

1-72	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-$^2H_3$)etilo	**306 y 305**	**j**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47 (q, *J*=12,0 Hz, 2 H), 1,72 - 1,93 (m, 8 H), 1,93 - 2,03 (m, 2 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 2,82 (d, *J*=10,2 Hz, 2 H), 3,13 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 3,22 - 3,29 (m, 2 H), 3,68 - 3,75 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 7,25 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H)	**E**	m/z 350 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,58 min, inactivo ante UV
1-73	Isómero 2: 2-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de ($^2H_5$)etilo	**306 y 303**	**j**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 1,67 - 1,93 (m, 8 H), 1,94 - 2,05 (m, 2 H), 2,57 - 2,71 (m, 2 H), 2,82 (d, *J*=10,9 Hz, 2 H), 3,13 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 6,02 (s, 1 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H)	**E**	m/z 352 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,56 min, inactivo ante UV

2-1	Isómero 2: 2-[4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 53**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,49 - 1,87 (m, 13 H), 1,97 (t, J = 9,2 Hz, 2 H), 2,55 - 2,85 (m, 9 H), 3,14 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,24 - 3,27 (m, 1 H), 4,00 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), no se observó NH	**F**	m/z 336 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,70 min, inactivo ante UV
2-2	Isómero 2: 2-[4-(1-formilpyrrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**122 y 63**	**k**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 - 1,57 (m, 5 H), 1,59 - 2,30 (m, 14 H), 2,57 - 2,73 (m, 1 H), 2,84 - 3,01 (m, 2 H), 3,17 - 3,51 (m, 6 H), 3,55 - 3,75 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 8,19 - 8,31 (m, 1 H)	**G**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,07 min, activo ante UV

2-3	Isómero 2: 2-[4-(1-acetilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**122 y 60**	**m**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 - 1,31 (m, 3 H), 1,53 - 1,77 (m, 11 H), 1,78 - 1,99 (m, 6 H), 2,00 - 2,12 (m, 5 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 2,84 - 2,99 (m, 2 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,34 - 3,53 (m, 3 H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2 H)	**G**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,22 min, activo ante UV
2-4	Isómero 2: 2-{4-[1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**122 y 62**	**L**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,30 - 1,68 (m, 6 H), 1,74 - 2,21 (m, 12 H), 2,75 - 2,90 (m, 1 H), 3,00 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,39 - 3,45 (m, 2 H), 3,51 - 3,61 (m, 1 H), 3,75 - 3,87 (m, 1 H), 4,11 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,15 - 4,23 (m, 1 H), 4,64 (br. s., 1 H)	**G**	m/z 432 $(M+H)^+$ (ES+), a 6,50 min, activo ante UV

2-5	Isómero 2: 2-[4-(1-propanoilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**323 y 54**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,11 - 1,27 (m, 2 H), 1,36 - 1,62 (m, 4 H), 1,66 - 1,89 (m, 9 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 2,24 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 2,74 - 2,86 (m, 2 H), 3,14 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 3 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H)	**G**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,21 min, activo ante UV

2-6	Isómero 2: 2-[4-(1-propanoilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**122 y 54**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 - 0,99 (m, 3 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,20 - 1,27 (m, 1 H), 1,35 - 1,44 (m, 2 H), 1,45 - 1,62 (m, 2 H), 1,64 - 1,89 (m, 7 H), 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 2,19 - 2,29 (m, 2 H), 2,54 - 2,63 (m, 3 H), 2,78 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,14 (d, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 3,39 - 3,48 (m, 3 H), 3,76 - 3,91 (m, 1 H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**G**	m/z 392 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,27 min, activo ante UV

2-7	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-propanoilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**54 y 127**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 - 1,00 (m, 3 H), 1,12 - 1,28 (m, 6 H), 1,32 - 1,63 (m, 4 H), 1,64 - 1,90 (m, 10 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,19 - 2,29 (m, 2 H), 2,73 - 2,88 (m, 2 H), 3,14 (d, J = 5,5 Hz, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 2 H), 3,38 - 3,47 (m, 1 H), 3,74 - 3,93 (m, 1 H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**F**	m/z 392 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,69 min, activo ante UV
2-8	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**59 y 127**	**m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 0,73 - 0,87 (m, 3 H), 0,88 - 1,03 (m, 1 H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,30 - 1,46 (m, 2 H), 1,49 - 2,03 (m, 15 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,67 - 2,82 (m, 1 H), 2,89 - 3,01 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 4,01 - 4,15 (m, 3 H)	**E**	m/z 404 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,49 min, inactivo ante UV

	2-9	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(ciclobutilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**60 y 127**	**m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,28 - 1,61 (m, 5 H), 1,66 - 2,28 (m, 20 H), 2,67 - 2,78 (m, 1 H), 2,88 - 2,99 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,35 - 3,52 (m, 3 H), 3,99 - 4,05 (m, 1 H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2 H)	**E**	m/z 418 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,67 min, inactivo ante UV
	2-10	Isómero 2: 2-{4-[1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**55 y 323**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 - 1,26 (m, 2 H), 1,38 - 1,49 (m, 2 H), 1,50 - 1,62 (m, 2 H), 1,69 - 1,78 (m, 6 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H), 1,93 - 2,01 (m, 2 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 2,80 (d, J = 10,1 Hz, 2 H), 3,15 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,24 – 3,31 (m, 2 H), 3,37 - 3,43 (m, 2 H), 3,53 - 3,60 (m, 6 H), 3,62 - 3,70 (m, 1 H)	**G**	m/z 380 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,62 min, activo ante UV

2-11	Isómero 2: 2-{4-[1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**55 y 122**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,09 - 1,28 (m, 6 H), 1,40 - 1,52 (m, 2 H), 1,70 - 1,88 (m, 8 H), 1,93 - 2,05 (m, 2 H), 2,53 - 2,59 (m, 3 H), 2,76 - 2,89 (m, 1 H), 3,10 - 3,31 (m, 7 H), 3,56 (s, 3 H), 3,63 - 3,70 (m, 1 H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**G**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,74 min, activo ante UV
2-12	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**55 y 127**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 - 1,29 (m, 6 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,50 - 1,63 (m, 2 H), 1,69 - 1,87 (m, 8 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,57 - 2,66 (m, 1 H), 2,80 (d, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,14 (d, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,27 (q, J = 6,5 Hz, 2 H), 3,38 - 3,43 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 3,67 (br. s., 1 H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**F**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,73 min, activo ante UV

2-13	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**55 y 162**	**m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,29 - 1,46 (m, 2 H), 1,51 - 1,63 (m, 2 H), 1,66 - 1,97 (m, 11 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,73 (quin, J = 8,0 Hz, 1 H), 2,93 (d, J = 11,4 Hz, 2 H), 3,25 (app s, 3 H), 3,33 - 3,43 (m, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,72 - 3,84 (m, 1 H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2 H)	**E**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,30 min, inactivo ante UV
2-14	Isómero 2: 2-{4-[1-(etoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**56 y 122**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 - 1,21 (m, 6 H), 1,38 - 1,63 (m, 6 H), 1,67 - 1,87 (m, 9 H), 1,92 - 2,00 (m, 2 H), 2,55 - 2,67 (m, 2 H), 2,75 – 2,84 (m, 2 H), 3,09 – 3,22 (m, 3 H), 3,24 – 3,30 (m, 2 H), 3,62 – 3,69 (m, 1 H), 4,00 (m, 4 H)	**G**	m/z 408 $(M+H)^+$ (ES+) a 6,01 min, con actividad de UV

2-15	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**57 y 157**	**m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 - 1,42 (m, 2 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,67 - 1,98 (m, 12 H), 2,09 (dd, J = 11,0, 7,6 Hz, 2 H), 2,68 - 2,77 (m, 4 H), 2,93 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 3,22 - 3,26 (m, 2 H), 3,35 - 3,41 (m, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), no se observó NH	**E**	m/z 379 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,23 min, inactivo ante UV
2-16	Isómero 2: 2-{4-[1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**57 y 122**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,37 - 1,47 (m, 2 H), 1,49 - 1,63 (m, 3 H), 1,64 - 1,88 (m, 9 H), 1,92 – 2,03 (m, 2 H), 2,53 - 2,64 (m, 4 H), 2,73 – 2,85 (m, 2 H), 3,08 - 3,30 (m, 7 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 5,93 – 6,02 (m, 1 H)	**G**	m/z 393 $(M+H)^+$ (ES+) a 5,46 min, con actividad de UV

2-17	Isómero 1: 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**57 y 127**	**m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,43 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,95 (m, 12 H), 2,06 - 2,15 (m, 2 H), 2,65 - 2,78 (m, 4 H), 2,93 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 2 H), 3,33 - 3,38 (m, 3 H), 3,82 - 3,89 (m, 1 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H) No se observó NH	**E**	m/z 393 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,99 min, inactivo ante UV
2-17	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**57 y 127**	**m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,50 - 1,63 (m, 2 H), 1,67 - 1,96 (m, 12 H), 2,04 - 2,13 (m, 2 H), 2,66 - 2,78 (m, 4 H), 2,93 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,23 - 3,27 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 3 H), 3,83 - 3,89 (m, 1 H), 4,09 (q, J = 7,1 Hz, 2 H)	**E**	m/z 393 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,16 min, inactivo ante UV

2-18	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**57 y 162**	**m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 2 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 1,98 (m, 11 H), 2,09 (dd, J = 11,1, 7,6 Hz, 2 H), 2,67 - 2,77 (m, 4 H), 2,93 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 3,22 - 3,27 (m, 4 H), 3,35 - 3,42 (m, 2 H), 3,82 - 3,89 (m, 1 H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), no se observó NH	**E**	m/z 393 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,20 min, inactivo ante UV
2-19	Isómero 2: 2-{4-[1-(etilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**122 y 158**	**q**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 (t, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,22 - 1,41 (m, 5 H), 1,50 - 1,74 (m, 4 H), 1,76 - 1,96 (m, 9 H), 1,99 – 2,10 (m, 2 H), 2,56 - 2,69 (m, 1 H), 2,82 – 2,98 (m, 2 H), 3,18 - 3,47 (m, 8 H), 3,86 - 3,97 (m, 1 H), 4,06 – 4,25 (m, 3 H)	**G**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+) a 5,46 min, con actividad de UV

2-20	Isómero 2: 2-{4-[1-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**58 y 122**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 – 1,15 (m, 2 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,36 - 1,63 (m, 7 H), 1,70 - 1,88 (m, 6 H), 1,93 – 2,01 (m, 2 H), 2,73 (s, 6 H), 2,78 - 2,87 (m, 2 H), 3,12 - 3,30 (m, 7 H), 3,87 - 3,95 (m, 1 H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**G**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+) a 5,81 min, con actividad de UV
2-21	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**58 y 127**	**m**	(400 MHz, DMSO-d^6) δ 1,09 – 1,15 (m, 2 H), 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,38 - 1,69 (m, 7 H), 1,72 - 1,89 (m, 6 H), 1,93 – 2,03 (m, 2 H), 2,72 (s, 6 H), 2,78 - 2,82 (m, 2 H), 3,11 - 3,30 (m, 7 H), 3,86 - 3,95 (m, 1 H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**G**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+) a 5,92 min, con actividad de UV

2-22	Isómero 2: 2-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**122**	**o**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,22 - 1,45 (m, 7 H), 1,54 - 1,87 (m, 8 H), 1,88 - 2,01 (m, 4 H), 2,08 - 2,17 (m, 2 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,72 - 2,84 (m, 1 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,03 - 3,12 (m, 1 H), 3,28 (s, 2 H), 3,37 - 3,46 (m, 2 H), 4,11 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H)	**H**	m/z 350 $(M+H)^+$ (ES+), a 6,86 min, activo ante UV a 202 nm
2-23	Isómero 2: 2-{4-[1-(N-metilglicil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**75 y 122**	**n**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 - 1,39 (m, 4 H), 1,40 - 1,52 (m, 1 H), 1,54 - 1,75 (m, 3 H), 1,76 - 2,13 (m, 12 H), 2,45 (s, 3 H), 2,56 - 2,71 (m, 1 H), 2,82 - 2,97 (m, 2 H), 3,20 - 3,48 (m, 8 H), 4,07 - 4,20 (m, 3 H) no se observó NH.	**H**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,77 min, inactivo ante UV

2-24	Isómero 2: 2-{4-[1-(metoxicarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**76 y 122**	**m**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 - 1,47 (m, 5 H), 1,48 - 2,27 (m, 15 H), 2,56 - 2,76 (m, 1 H), 2,85 - 3,02 (m, 2 H), 3,14 - 3,53 (m, 6 H), 3,74 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 4,06 - 4,19 (m, 2 H) no se observó NH.	**H**	m/z 409 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,23 min, activo ante UV
2-25	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(propan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**77 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,09 - 1,17 (m, 6 H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 1,99 (m, 11 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,68 - 2,79 (m, 1 H), 2,93 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 4 H), 3,38 (q, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,85 - 3,94 (m, 2 H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2 H) no se observó NH.	**E**	m/z 421 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,15 min, inactivo ante UV

2-26	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**78 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,29 - 1,43 (m, 2 H), 1,48 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 2,00 (m, 11 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,67 - 2,79 (m, 1 H), 2,94 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,33 - 3,42 (m, 3 H), 3,63 - 3,78 (m, 1 H), 3,85 - 3,98 (m, 2 H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H) no se observó NH.	**E**	m/z 461 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,03 min, inactivo ante UV
2-27	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**79 y 127**	**q**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 - 1,22 (m, 6 H), 1,38 - 1,89 (m, 13 H), 1,98 (br, s,, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 3,03 - 3,31 (m, 7 H), 3,67 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 3,91 - 4,07 (m, 5 H)	**H**	m/z 419 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,88 min, activo ante UV a 202 nm

2-28	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**80 y 127**	**q**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 - 1,19 (m, 5 H), 1,33 - 1,61 (m, 7 H), 1,64 - 1,86 (m, 6 H), 1,93 (t, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 2,75 (d, *J* = 9,8 Hz, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 2 H), 3,08 - 3,28 (m, 7 H), 3,44 - 3,61 (m, 4 H), 3,87 - 4,00 (m, 3 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H)	**E**	m/z 449 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,29 min, inactivo ante UV

	2-29	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**81 y 127**	**q**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,28 - 0,40 (m, 2 H), 0,43 - 0,53 (m, 2 H), 1,02 - 1,24 (m, 5 H), 1,39 (t, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 1,43 - 1,58 (m, 2 H), 1,58 - 1,85 (m, 6 H), 1,94 (t, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,76 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 3,07 - 3,19 (m, 7 H), 3,19 - 3,28 (m, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,97 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,04 - 4,15 (m, 2 H), 6,09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H)	**E**	m/z 419 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,24 min, inactivo ante UV

2-30	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(ciclobutilcarbamoil)pyrrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**82 y 127**	**q**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02 - 1,22 (m, 5 H), 1,29 - 1,57 (m, 6 H), 1,58 - 1,98 (m, 10 H), 1,99 - 2,12 (m, 2 H), 2,51 - 2,60 (m, 1 H), 2,75 (d, *J* = 10,5 Hz, 2 H), 3,07 - 3,27 (m, 8 H), 3,71 (br, s,, 1 H), 3,97 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,04 - 4,15 (m, 2 H), 6,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H)	**E**	m/z 433 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,65 min, inactivo ante UV
2-31	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[(2-metoxietil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**83 y 127**	**q**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 - 1,26 (m, 5 H), 1,32 - 1,58 (m, 5 H), 1,59 - 1,86 (m, 8 H), 1,94 (t, J = 9,2 Hz, 2 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,76 (d, J = 10,5 Hz, 2 H), 3,02 - 3,28 (m, 13 H), 3,64 - 3,74 (m, 1 H), 3,97 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,01 (t, J = 5,5 Hz, 1 H)	**E**	m/z 437 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,06 min, inactivo ante UV

2-32	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**84 y 127**	**q**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,01 - 1,18 (m, 5 H), 1,32 - 1,86 (m, 17 H), 1,93 (t, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 2,52 - 2,61 (m, 1 H), 2,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 3,02 - 3,30 (m, 9 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H), 3,97 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,06 - 4,12 (m, 1 H)	**E**	m/z 433 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,85 min, inactivo ante UV
2-33	Isómero 1: 2-{4-[(2S)-1-(metoxicarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**76 y 127**	**q**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,03 – 1,45 (m, 5 H), 1,47 – 2,24 (m, 16 H), 2,56 – 2,77 (m, 1 H), 2,92 (br. s., 2 H), 3,14 – 3,53 (m, 5 H), 3.75 (s, 3 H), 3,89 – 4,04 (m, 1 H), 4,12 (q, J = 6.8 Hz, 2 H) no se observó NH.	**I**	m/z 409 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,50 min, activo ante UV a 202 nm

2-33	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(metoxicarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**76 y 127**	**q**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (t, *J* = 6,50 Hz, 3 H), 1,36 – 2,22 (m, 17 H), 2,76 (br. s., 1 H), 2,93 – 3,10 (m, 2 H), 3,16 – 3,26 (m, 1 H), 3,28 – 3,48 (m, 5 H), 3,74 (s, 3 H), 3,99 (d, *J* = 5,49 Hz, 1 H), 4,14 (q, *J* = 6,50 Hz, 2 H) no se observó NH.	**I**	m/z 409 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,64 min, activo ante UV a 202 nm
2-34	Isómero 1: 2-(4-{(2S)-1-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**85 y 127**	**q**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 - 1,48 (m, 8 H), 1,56 - 2,07 (m, 11 H), 2,09 - 2,39 (m, 5 H), 2,95 - 3,11 (m, 3 H), 3,19 - 3,54 (m, 6 H), 3,57 - 3,73 (m, 3 H), 4,04 - 4,20 (m, 2 H)	**I**	m/z 423 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,17 min, activo ante UV a 202 nm

2-34	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**85 y 127**	**q**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 - 1,37 (m, 7 H), 1,53 - 2,01 (m, 12 H), 2,10 - 2,27 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,29 - 3,45 (m, 6 H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,59 - 3,67 (m, 3 H), 4,07 - 4,21 (m, 4 H)	**I**	m/z 423 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,30 min, activo ante UV a 202 nm
2-35	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[(1-metilciclobutil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**86 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,39 (m, 2 H), 1,43 (s, 3 H), 1,49 - 2,02 (m, 17 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,15 - 2,32 (m, 2 H), 2,73 (quin, J = 7,8 Hz, 1 H), 2,93 (d, J = 11,3 Hz, 2 H), 3,20 - 3,28 (m, 3 H), 3,33 - 3,44 (m, 3 H), 3,81 - 3,91 (m, 1 H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2 H) no se observó NH.	**E**	m/z 447 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,06 min, inactivo ante UV

2-36	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(3-metiloxetan-3-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**87 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 - 1,65 (m, 5 H), 1,66 - 1,98 (m, 11 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,67 - 2,79 (m, 1 H), 2,93 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 3 H), 3,33 - 3,42 (m, 3 H), 3,81 - 3,89 (m, 1 H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,72 (dd, *J* = 14,8, 7,0 Hz, 2 H) no se observó NH.	**E**	m/z 449 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,09 min, inactivo ante UV

2-37	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**88 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,40 (m, 2 H), 1,51 - 1,80 (m, 7 H), 1,81 - 1,98 (m, 6 H), 2,05 - 2,14 (m, 2 H), 2,28 - 2,45 (m, 2 H), 2,73 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J* = 10,9 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 - 3,43 (m, 3 H), 3,43 - 3,57 (m, 2 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 3,82 - 3,97 (m, 1 H), 4,00 - 4,13 (m, 3 H)	**E**	m/z 469 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,44 min, inactivo ante UV

2-38	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**89 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,44 (m, 2 H), 1,49 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 2,00 (m, 12 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,46 - 2,63 (m, 2 H), 2,73 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,78 - 2,89 (m, 2 H), 2,93 (d, *J* = 11,7 Hz, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 3 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H), 4,00 - 4,13 (m, 3 H) no se observó NH.	**E**	m/z 469 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,83 min, inactivo ante UV

2-39	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**90 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,40 (m, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,67 - 1,98 (m, 11 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,74 (quin, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J* = 10,9 Hz, 2 H), 3,16 - 3,27 (m, 3 H), 3,34 - 3,43 (m, 3 H), 3,99 (q, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,04 - 4,22 (m, 4 H), 4,36 - 4,49 (m, 2 H)	**E**	m/z 455 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,83 min, inactivo ante UV
2-40	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**78 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,26 - 1,44 (m, 2 H), 1,49 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 1,99 (m, 12 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,67 - 2,82 (m, 1 H), 2,94 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 3 H), 3,35 - 3,43 (m, 2 H), 3,62 - 3,78 (m, 4 H), 3,86 - 4,00 (m, 2 H) no se observó NH.	**E**	m/z 447 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,45 min, inactivo ante UV

2-41	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**90 y 157**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,26 - 1,42 (m, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,68 - 1,99 (m, 11 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,73 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J* = 10,9 Hz, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 3 H), 3,34 - 3,44 (m, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 3,94 - 4,04 (m, 1 H), 4,09 - 4,24 (m, 2 H), 4,36 - 4,51 (m, 2 H)	**E**	m/z 441 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,22 min, inactivo ante UV
2-42	Isómero 1: 2-(4-{(2S)-1-[etil(propan-2-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**91 y 127**	**r**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,02 - 1,12 (m, 6 H), 1,17 - 1,26 (m, 6 H), 1,28 - 1,40 (m, 2 H), 1,49 - 1,98 (m, 15 H), 2,05 - 2,15 (m, 3 H), 2,67 - 2,79 (m, 2 H), 2,85 - 2,96 (m, 3 H), 3,33 - 3,41 (m, 3 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 4,02 - 4,15 (m, 3 H)	**E**	m/z 449 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,42 min, inactivo ante UV

2-42	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[etil(propan-2-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**91 y 127**	**r**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,00 - 1,12 (m, 6 H), 1,18 - 1,27 (m, 6 H), 1,27 - 1,43 (m, 3 H), 1,43 - 1,99 (m, 13 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,68 - 2,78 (m, 1 H), 2,85 - 2,98 (m, 3 H), 3,25 (br. s., 3 H), 3,37 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 4,01 - 4,13 (m, 3 H)	**E**	m/z 449 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,61 min, inactivo ante UV
2-43	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[(ciclobutiloxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**92 y 127**	**m**	400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,78 - 0,95 (m, 5 H), 1,20 - 1,42 (m, 6 H), 1,49 - 2,17 (m, 15 H), 2,28 - 2,43 (m, 2 H), 2,57 - 2,71 (m, 1 H), 2,83 - 3,00 (m, 2 H), 3,19 - 3,61 (m, 4 H), 3,72 - 3,88 (m, 1 H), 4,13 (q, J = 7,02 Hz, 2 H), 4,88 - 5,04 (m, 1 H)	**I**	m/z 434 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,19 min, activo ante UV a 202 nm

2-44	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(2-fluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**93 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,45 (m, 2 H), 1,58 (t, *J* = 15,6 Hz, 2 H), 1,67 - 1,99 (m, 12 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,73 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,33 - 3,53 (m, 5 H), 3,84 - 3,92 (m, 1 H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,35 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,47 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H) no se observó NH.	**E**	m/z 425 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,24 min, inactivo ante UV

2-45	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(2,2-difluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**94 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 2,01 (m, 12 H), 2,02 - 2,15 (m, 2 H), 2,73 (quin, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,33 - 3,60 (m, 4 H), 3,88 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 5,66 - 6,01 (m, 1 H) no se observó NH.	**E**	m/z 443 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,45 min, inactivo ante UV
2-46	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(metoxiacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**95 y 127**	**m**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 - 1,29 (m, 3 H), 1,30 - 1,52 (m, 4 H), 1,51 - 1,98 (m, 12 H), 2,00 - 2,15 (m, 3 H), 2,56 - 2,74 (m, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 3,12 - 3,53 (m, 8 H), 3,94 - 4,20 (m, 4 H)	**I**	m/z 408 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,58 min, activo ante UV

2-47	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(2-fluoroetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**96 y 127**	**s**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 - 1,49 (m, 5 H), 1,50 - 2,17 (m, 17 H), 2,83 - 3,05 (m, 1 H), 3,16 - 3,64 (m, 6 H), 3,78 - 3,94 (m, 1 H), 4,13 (q, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 4,24 - 4,48 (m, 2 H), 4,52 - 4,76 (m, 2 H)	**I**	m/z 426 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,50 min, activo ante UV a 202 nm
2-48	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[(2,2,2-trifluoroetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**97 y 127**	**s**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 - 1,47 (m, 5 H), 1,49 - 2,33 (m, 15 H), 2,66 (d, J = 7,32 Hz, 1 H), 2,84 - 3,09 (m, 2 H), 3,19 - 3,46 (m, 5 H), 3,47 - 3,71 (m, 1 H), 3,84 (dd, J = 18,16, 4,4 Hz, 1 H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,32 - 4,67 (m, 2 H)	**I**	m/z 462 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,07 min, activo ante UV a 202 nm

2-49	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(metilsulfanil)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**98 y 127**	**s**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 - 1,45 (m, 5 H), 1,46 - 1,76 (m, 9 H), 1,79 - 2,13 (m, 9 H), 2,35 (s, 3 H), 2,58 - 2,72 (m, 1 H), 2,85 - 3,02 (m, 2 H), 3,21 - 3,57 (m, 4 H), 4,13 (q, *J* = 6,8 Hz, 2 H)	**I**	m/z 410 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,74 min, activo ante UV a 202 nm
2-50	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[(2-metoxietoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**99 y 127**	**m**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 - 1,31 (m, 3 H), 1,35 - 1,51 (m, 2 H), 1,52 - 2,17 (m, 18 H), 2,90 - 3,14 (m, 2 H), 3,21 - 3,47 (m, 7 H), 3,48 - 3,65 (m, 2 H), 3,76 - 3,91 (m, 1 H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,18 - 4,33 (m, 2 H)	**I**	m/z 438 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,33 min, activo ante UV a 202 nm

	2-51	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-{[2-(dimetilamino)etoxi]carbonil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**100 y 127**	**m**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,15 - 1,49 (m, 6 H), 1,51 - 2,18 (m, 14 H), 2,32 (s, 6 H), 2,52 - 2,80 (m, 3 H), 2,85 - 3,05 (m, 2 H), 3,14 - 3,63 (m, 7 H), 4,07 - 4,27 (m, 4 H)	**I**	m/z 451 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,22 min, activo ante UV a 202 nm
	2-52	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(hidroxiacetil)pyrrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**101 y 127**	**t**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 - 1,51 (m, 7 H), 1,52 - 1,77 (m, 3 H), 1,77 - 2,21 (m, 10 H), 2,62 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 2,90 (d, J = 10,1 Hz, 2 H), 3,16 - 3,69 (m, 7 H), 3,98 - 4,28 (m, 4 H) no se observó OH.	**I**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,66 min, activo ante UV a 202 nm

2-53	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**102 y 127**	**u**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,21 - 1,36 (m, 4 H), 1,44 - 1,66 (m, 2 H), 1,77 (d, *J* = 12,8 Hz, 2 H), 1,85 - 2,08 (m, 8 H), 2,10 - 2,23 (m, 2 H), 2,23 - 2,32 (m, 2 H), 2,39 (br. s., 2 H), 3,25 - 3,31 (m, 2 H), 3,38 - 3,70 (m, 7 H), 4,06 - 4,17 (m, 3 H)	**I**	m/z 446 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,42 min, activo ante UV a 202 nm

2-54	Isómero 1: 2-(4-{(2S)-1-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**103 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,20 - 1,28 (m, 3 H), 1,29 - 1,47 (m, 2 H), 1,60 (t, J = 12,3 Hz, 2 H), 1,67 - 2,03 (m, 12 H), 2,04 - 2,18 (m, 2 H), 2,65 - 2,79 (m, 1 H), 2,94 (d, J = 9,0 Hz, 2 H), 3,33 - 3,51 (m, 5 H), 3,91 (q, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,36 - 4,55 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,79 (ddd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1 H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) no se observó NH.	**E**	m/z 470 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,99 min, inactivo ante UV

	2-54	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**103 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,46 (m, 2 H), 1,60 (t, *J* = 12,3 Hz, 1 H), 1,67 - 2,02 (m, 11 H), 2,09 (t, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 2,73 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,94 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,33 - 3,52 (m, 5 H), 3,91 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,03 - 4,14 (m, 2 H), 4,36 - 4,55 (m, 2 H), 7,28 (dd, *J* = 7,6, 5,27 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,79 (ddd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H) no se observó NH.	**E**	m/z 470 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,17 min, inactivo ante UV

2-55	Isómero 1: 2-(4-{(2*S*)-1-[metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**104 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,16 - 1,28 (m, 3 H), 1,29 - 1,49 (m, 2 H), 1,51 - 1,80 (m, 6 H), 1,81 - 2,02 (m, 8 H), 2,10 (t, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 2,65 - 2,79 (m, 1 H), 2,87 - 2,98 (m, 2 H), 3,01 - 3,16 (m, 3 H), 3,25 (s, 1 H), 3,33 - 3,51 (m, 5 H), 3,96 - 4,18 (m, 3 H), 4,47 - 4,70 (m, 1 H)	**E**	m/z 475 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,02 min, inactivo ante UV
2-55	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**104 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,28 - 1,42 (m, 2 H), 1,51 - 1,80 (m, 6 H), 1,82 - 2,03 (m, 6 H), 2,09 (t, J = 9,8 Hz, 2 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 2,93 (d, J = 9,8 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 3,25 (s, 2 H), 3,33 - 3,50 (m, 6 H), 4,01 - 4,15 (m, 3 H), 4,53 - 4,68 (m, 1 H)	**E**	m/z 475 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,17 min, inactivo ante UV

2-56	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(oxetan-3-ilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**105 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,48 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,99 (m, 11 H), 2,02 - 2,14 (m, 2 H), 2,72 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,93 (d, *J* = 11,3 Hz, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,33 - 3,43 (m, 4 H), 3,89 (q, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 4,08 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,55 - 4,63 (m, 2 H), 4,78 - 4,86 (m, 3 H) no se observó NH.	**E**	m/z 435 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,82 min, inactivo ante UV

2-57	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[metil(oxetan-3-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**106 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,27 - 1,43 (m, 2 H), 1,48 - 1,79 (m, 7 H), 1,81 - 2,00 (m, 7 H), 2,03 - 2,15 (m, 2 H), 2,72 (quin, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 2,81 - 2,99 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 4 H), 3,97 - 4,13 (m, 3 H), 4,56 - 4,84 (m, 5 H) no se observó NH.	**E**	m/z 449 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,20 min, inactivo ante UV
2-58	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-propantioilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 2-7 y 107.**	**v**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,18 - 1,32 (m, 6 H), 1,36 - 1,62 (m, 4 H), 1,62 - 1,82 (m, 2 H), 1,83 - 2,16 (m, 10 H), 2,54 (br. s., 1 H), 2.65 - 2.82 (m, 3 H), 2.93 (d, J = 10.9 Hz, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 3.38 (q, J = 6.6 Hz, 2 H), 3.56 - 3.67 (m, 1 H), 3.75 - 3.86 (m, 1 H), 4.09 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.62 - 4.73 (m, 1 H)	**E**	m/z 408 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,82 min, inactivo ante UV

2-59	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*,4*S*)-4-fluoro-1-propanilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2, 54 y 112**	**ap y m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,05 - 1,15 (m, 3 H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,51 (m, 2 H), 1,52 - 1,97 (m, 9 H), 1,98 - 2,27 (m, 4 H), 2,27 - 2,48 (m, 2 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 2,87 - 3,01 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 2 H), 3,61 - 3,75 (m, 1 H), 3,83 - 4,00 (m, 1 H), 4,03 - 4,21 (m, 3 H), 5,19 - 5,40 (m, 1 H)	**E**	m/z 410 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,32 min, inactivo ante UV

2-60	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-4,4-difluoro-1-propanoilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2, 54 y 113**	**ap y m**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,04 - 1,16 (m, 3 H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,27 - 1,43 (m, 3 H), 1,51 - 1,82 (m, 4 H), 1,83 - 2,01 (m, 5 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,23 - 2,54 (m, 4 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 2,87 - 3,02 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,38 (q, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,71 - 4,05 (m, 1 H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,14 - 4,36 (m, 1 H)	**E**	m/z 428 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,52 min, inactivo ante UV

2-61	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-etilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**114 y 127**	**w**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 1,06 - 1,26 (m, 5 H), 1,30 - 1,41 (m, 1 H), 1,42 - 1,66 (m, 7 H), 1,67 - 1,89 (m, 4 H), 1,90 - 2,10 (m, 4 H), 2,13 - 2,22 (m, 1 H), 2,55 - 2,64 (m, 1 H), 2,65 - 2,85 (m, 3 H), 3,02 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,14 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,27 (q, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 4,00 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H)	**K**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,60 min, activo ante UV a 202 nm

	2-62	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilatedo de etilo	**116 y 127**	**x**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,17 - 1,42 (m, 5 H), 1,43 - 1,59 (m, 2 H), 1,60 - 1,98 (m, 11 H), 2,08 (t, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 2,65 - 2,97 (m, 5 H), 3,01 - 3,17 (m, 2 H), 3,17 - 3,28 (m, 2 H), 3,38 (q, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 3,49 - 3,65 (m, 1 H), 3,96 - 4,04 (m, 1 H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 7,73 (ddd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1 H), 8,40 - 8,48 (m, 1 H)	**E**	m/z 469 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,32 min, inactivo ante UV

	2-63	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[metil(piridin-2-ilmetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**117 y 127**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,27 - 1,42 (m, 2 H), 1,51 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 1,57 - 1,80 (m, 6 H), 1,82 - 2,02 (m, 7 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,73 (quin, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,84 - 2,97 (m, 5 H), 3,25 (s, 2 H), 3,38 (q, *J* = 6,6 Hz, 2 H), 3,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,09 (q, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 4,42 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,64 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 7,2, 5,00 Hz, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,82 (dd, *J* = 7,8, 7,20 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1 H)	**E**	m/z 484 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,72 min, inactivo ante UV

	2-64	Isómero 2: 2-(4-{(2*S*)-1-[(piridin-2-ilmetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**118 y 127**	**q**	(300 MHz, CD_3OD) δ 1,20 - 1,47 (m, 5 H), 1,50 - 2,02 (m, 12 H), 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 2,66 - 2,82 (m, 1 H), 2,94 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 3,37 - 3,46 (m, 3 H), 3,51 - 3,68 (m, 1 H), 3,79 - 3,95 (m, 1 H), 3,99 - 4,19 (m, 3 H), 5,20 (s, 2 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,87 (dd, *J* = 7,8, 7,7 Hz, 1 H), 8,47 - 8,57 (m, 1 H)	**E**	m/z 471 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,69 min, inactivo ante UV
	2-65	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-{N-[(benciloxi)carbonil]--alanil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127, 222 y 226**	**y**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 8,2 Hz, 3H), 1,34 - 1,48 (m, 4H), 1,52 - 2,21 (m, 9H), 2,37 – 2,71 (m, 4H), 2,91 – 3,05 (m, 3H), 3,19 - 3,59 (m, 9H), 4,04 – 4,19 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 5,64 (s, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 5H).	**I**	m/z 541 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,51 min, activo ante UV

2-66	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(-alanil)pyrrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127, 222 y 226**	**y**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 - 1,26 (m, 6H), 1,35 - 1,63 (m, 4H), 1,65 - 1,88 (m, 9H), 1,97 - 1,99 (m, 2H), 2,32 - 2,69 (m, 4H), 2,76 - 2,83 (m, 3H), 3,08 – 3,56 (m, 7H), 3,91 - 3,96 (m, 1H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H).	**I**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,70 min, inactivo ante UV
2-67	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-{[2-(metilamino)etoxi]carbonil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127, 234 y 235**	**n**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,31 - 1,34 (m, 3H), 1,41 - 1,47 (m, 2H), 1,85 - 2,01 (m, 9H), 2,34 - 2,36 (m, 5H), 2,77 - 2,79 (m, 6H), 3,32 - 3,34 (m, 6H), 3,33 - 3,37 (m, 2H), 3,41 - 3,43 (m, 2H), 3,62 - 3,73 (m, 1H), 3,86 - 3,90 (m, 2H), 4,12 - 4,14 (m, 2H).	**I**	m/z 437 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,10 min, inactivo ante UV

2-68	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 240**	**z**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,03 - 1,22 (m, 5H), 1,30 - 1,41 (m, 1H), 1,42 - 1,68 (m, 8H), 1,69 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 1,92 – 2,01 (m, 2H), 2,09 – 2,20 (m, 1H), 2,24 - 2,43 (m, 2H), 2,44 – 2,69 (m, 2H), 2,74 - 2,85 (m, 2H), 2,88 – 3,17 (m, 3H), 3,23 – 3,31 (m, 2H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,33 - 4,66 (m, 2H).	**I**	m/z 382 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,71 min, inactivo ante UV
2-69	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 237**	**aa**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 – 1,54 (m, 2H), 1,60 - 1,71 (m, 3H), 1,72 - 1,85 (m, 5H), 1,90 - 2,01 (m, 4H), 2,09 - 2,17 (m, 2H), 2,42 - 2,50 (m, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 1H), 2,76 - 2,83 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 3H), 3,20 - 3,31 (m, 3H), 3,36 - 3,39 (m, 2H), 3,39 - 3,44 (m, 2H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H).	**I**	m/z 418 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,11 min, inactivo ante UV

2-70	Isómero 1: 2-{4-[(2*S*)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 236**	**ab**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,23 - 1,40 (m, 6H), 1,45 - 1,54 (m, 1H), 1,62 - 1,71 (m, 3H), 1,72 - 1,83 (m, 4H), 1,85 - 1,97 (m, 5H), 2,08 - 2,21 (m, 3H), 2,35 - 2,46 (m, 3H), 2,73 - 2,80 (m, 1H), 2,92 - 3,02 (m, 3H), 3,09 – 3,15 (m, 1H), 3,32 – 3,44 (m, 4H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2H).	**I**	m/z 432 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,54 min, inactivo ante UV
2-70	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 236**	**ab**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,30 - 1,39 (m, 3H), 1,46 - 1,55 (m, 1H), 1,61 – 1,69 (m, 2H), 1,74 - 1,84 (m, 4H), 1,90 - 1,99 (m, 4H), 2,09 - 2,23 (m, 3H), 2,31 - 2,47 (m, 4H), 2,73 - 2,82 (m, 1H), 2,95 - 3,03 (m, 3H), 3,09 - 3,16 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,37 – 3,43 (m, 3H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2H).	**I**	m/z 432 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,39 min, inactivo ante UV

2-71	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 231**	**w**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,21 – 1,42 (m, 9H), 1,54 - 1,99 (m, 12H), 2,07 – 2,18 (m, 2H), 2,26 - 2,51 (m, 2H), 2,76 – 2,85 (m, 1H), 2,95 – 3,09 (m, 2H), 3,16 – 3,44 (m, 7H) 3,52 - 3,59 (m, 2H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2H).	**I**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,55 min, inactivo ante UV
2-72	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)pyrrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 233**	**ac**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,22 - 1,29 (m, 4H), 1,30 - 1,38 (m, 2H), 1,45 - 1,54 (m, 2H), 1,64 - 1,85 (m, 7H), 1,92 - 2,00 (m, 3H), 2,09 - 2,17 (m, 2H), 2,40 - 2,48 (m, 2H), 2,54 - 2,59 (m, 2H), 2,88 - 3,04 (m, 3H), 3,18 - 3,22 (m, 2H), 3,23 - 3,25 (m, 2H), 3,38 - 3,45 (m, 1H), 3,53 - 3,60 (m, 2H), 3,69 - 3,73 (m, 1H), 4,08 - 4,15 (m, 2H).	**I**	m/z 408 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,56 min, inactivo ante UV

2-73	Isómero 1: 2-(4-{(2*S*)-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 238**	**ad**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,20 – 1,43 (m, 9H), 1,52 - 1,81 (m, 7H), 1,84 - 1,98 (m, 5H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 2,33 - 2,41 (m, 1H), 2,53 - 2,57 (m, 1H), 2,84 - 2,90 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 3,00 - 3,06 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,19 - 3,21 (m, 2H), 3,22 - 3,27 (m, 1H), 3,36 - 3,42 (m, 4H), 3,55 - 3,63 (m, 1H), 4,13 (d, J = 7,1 Hz, 2H).	**I**	m/z 421 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,94 min, inactivo ante UV
2-73	Isómero 2: 2-(4-{(2S)-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 238**	**ad**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,21 – 1,44 (m, 8H), 1,54 – 2,03 (m, 12H), 2,10 - 2,24 (m, 2H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 2,53 - 2,59 (m, 1H), 2,84 - 2,90 (m, 1H), 2,94 (s, 2H), 3,02 - 3,12 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 3,23 - 3,30 (m, 3H), 3,36 - 3,46 (m, 4H), 3,54 - 3,63 (m, 1H), 4,11 (d, J = 7,10 Hz, 2H).	**I**	m/z 421 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,06 min, inactivo ante UV

2-74	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-bencilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 232**	**w**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 - 1,22 (m, 5H), 1,44 - 1,72 (m, 9H), 1,73 - 1,76 (m, 4H), 1,93 - 2,07 (m, 2H), 2,32 - 2,88 (m, 6H), 3,05 - 3,28 (m, 5H), 3,87-4,17 (m, 3H), 7,18 - 7,37 (m, 5H).	**I**	m/z 426 $(M+H)^+$ (ES+), a 6,30 min, activo ante UV
2-75	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(metilcarbamotioil)pyrrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 239**	**m**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,17, 3H), 1,22 - 1,54 (m, 5H), 1,70 - 1,86 (m, 9H), 1,90 – 2,03 (m, 3H), 2,64 - 2,75 (m, 6H), 3,11 - 3,45 (m, 6H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H) 4,29 (s, 1H), 7,23 (s, 1H).	**I**	m/z 409 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,10 min, inactivo ante UV

2-76	Isómero 1: 2-{4-[2-(metilcarbamoil)-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2, 243 y 244**	**ae**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,27 - 1,57 (m, 5H), 1,56 - 1,76 (m, 4H), 1,83 - 2,01 (m, 3H), 2,57 - 2,70 (m, 5H), 2,70 – 2,81 (m, 1H), 3,10 - 3,25 (m, 4H), 3,97 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,36 - 4,48 (m, 1H), 4,51 – 4,65 (m, 1H), 4,96 - 5,09 (m, 1H), 6,19 – 6,30 (m, 1H), 7,16 - 7,37 (m, 4H).	**M**	m/z 441 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,97 min, activo ante UV

2-76	Isómero 2: 2-{4-[2-(metilcarbamoil)-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2, 243 y 244**	**ae**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,28 - 1,57 (m, 4H), 1,57 - 1,72 (m, 2H), 1,72 – 1,83 (m, 2H), 1,83 - 2,01 (m, 3H), 2,27 – 2,34 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 6H), 2,71 – 2,80 (m, 1H), 3,01 – 3,12 (m, 2H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,38 - 4,49 (m, 1H), 4,52 – 4,64 (m, 1H), 4,97 - 5,10 (m, 1H), 6,20 – 6,31 (m, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 4H).	**M**	m/z 441 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,99 min, activo ante UV

	2-77	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-fenilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 172**	**af**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (td, J=7,0, 1,5 Hz, 3 H), 1,32 - 1,49 (m, 2 H), 1,53 - 1,62 (m, 1 H), 1,63 - 1,73 (m, 2 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,85 - 2,03 (m, 8 H), 2,04 - 2,15 (m, 2 H), 2,68 - 2,81 (m, 1 H), 2,89 - 3,02 (m, 2 H), 3,06 - 3,17 (m, 1 H), 3,26 (s, 2 H), 3,33 - 3,43 (m, 2 H), 3,45 - 3,54 (m, 1 H), 3,68 - 3,76 (m, 1 H), 4,09 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 6,56 - 6,64 (m, 3 H), 7,08 - 7,19 (m, 2 H)	**I**	m/z 412 $(M+H)^+$ (ES+), a 6,19 min, activo ante UV

2-78	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(piridin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**157 y 176**	**ag**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,25 - 2,14 (m, 18 H), 2,66 - 2,79 (m, 1 H), 2,88 - 3,00 (m, 2 H), 3,25 (d, J=1,5 Hz, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 2 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,01 - 4,10 (m, 1 H), 6,51 - 6,58 (m, 2 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,97 - 8,01 (m, 1 H)	**I**	m/z 399 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,56 min, activo ante UV

2-79	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(piridin-2-il)pyrrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 176**	**ag**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,19 - 1,21 (m, 1H), 1,29 - 1,31 (m, 6H), 2,05 - 2,12 (m, 4H), 2,13 - 2,14 (m, 8H), 2,51 - 2,53 (m, 1H), 2,97 - 2,98 (m, 3H), 3,14 - 3,18 (m, 2H), 3,24 - 3,28 (m, 3H), 3,41 - 3,43 (m, 1H), 4,02 - 4,05 (m, 1H), 4,12 - 4,15 (m, 2H), 6,40 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 7,0 y 7,0, Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,0 and 7,0 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,0 Hz, 1H).	**I**	m/z 413 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,05 min, activo ante UV

2-80	Isómero 1: 2-{4-[(2S)-1-(piridin-4-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 175**	**ah**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,15 - 2,18 (m, 18 H), 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 2,69 - 2,81 (m, 1 H), 2,90 - 3,00 (m, 2 H), 3,32 - 3,41 (m, 2 H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 3,85 - 3,92 (m, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 6,60 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 8,04 (d, J=4,9 Hz, 2 H). 2 protones oscurecidos por el pico de MeOH.	**I**	m/z 413 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,49 min, activo ante UV
2-80	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(piridin-4-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 175**	**ah**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,13 - 2,18 (m, 21 H), 2,72 - 2,83 (m, 1 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 3,47 - 3,59 (m, 1 H), 3,88 - 3,96 (m, 1 H), 4,09 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 6,64 (d, J=6,7 Hz, 2 H), 8,04 (d, J=6,4 Hz, 2 H).	**I**	m/z 413 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,65 min, activo ante UV

2-81	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(pirimidin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 169**	**ah**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,21 - 1,28 (m, 3 H), 1,35 - 1,82 (m, 6 H), 1,86 - 2,14 (m, 10 H), 2,68 - 2,79 (m, 1 H), 2,90 - 2,99 (m, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 3,34 - 3,43 (m, 2 H), 3,46 - 3,67 (m, 2 H), 4,09 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,17 - 4,26 (m, 1 H), 4,56 - 4,70 (m, 1 H), 6,57 (t, J=4,9 Hz, 1 H), 8,29 (d, J=4,9 Hz, 2 H)	**I**	m/z 414 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,54 min, activo ante UV
2-82	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**40 y 127**	**ai**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, 3 H), 1,21 - 1,36 (m, 4 H), 1,39 - 1,65 (m, 4 H), 1,67 - 1,82 (m, 4 H), 1,83 - 2,05 (m, 6 H), 2,76 - 2,86 (m, 2 H), 3,16 - 3,31 (m, 5 H), 3,38 - 3,45 (m, 1 H), 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 4,00 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 6,70 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=3,7 Hz, 1 H)	**E**	m/z 419 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,67 min, activo ante UV

2-83	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**127 y 256**	**ai**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,39 - 1,41 (m, 4H), 1,42 - 1,43 (m, 3H), 1,60 - 1,71 (m, 3H), 1,80 - 1,83 (m, 3H), 1,97 - 2,02 (m, 9H), 3,11 - 3,13 (m, 2H), 3,21- 3,23 (m, 4H), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,91 - 3,93 (m, 1H), 4,12 - 4,13 (q, 2H, J = 6,2 Hz), 8,62 (s, 1H).	**I**	m/z 420 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,08 min, activo ante UV
2-84	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 159**	**aj**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,42 - 1,59 (m, 2 H), 1,72 - 1,97 (m, 11 H), 2,02 - 2,17 (m, 3 H), 2,43 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 2,82 - 2,92 (m, 2 H), 3,01 - 3,11 (m, 1 H), 3,25 (s, 2 H), 3,37 (q, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,49 (dd, J = 9,4, 3,51 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,29 min, inactivo ante UV

2-85	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-2-(metoxicarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 139**	**ak**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,50 - 2,03 (m, 11 H), 2,15 - 2,30 (m, 1 H), 2,33 - 2,64 (m, 5 H), 2,68 – 2,81 (m, 2 H), 2,97 - 3,19 (m, 4 H), 3,22 - 3,39 (m, 5 H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,67 (q, J = 4,6 Hz, 1 H).	**G**	m/z 393 $(M+H)^+$ (ES^+) a 5,15 min, inactivo ante UV
2-86	Mezcla de diastereómeros: 1-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-4,4-difluoro-D-prolina	**Ejemplo 2-87**	**ao**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,18 - 1,30 (m, 3 H), 1,75 (br, s,, 2 H), 1,85 - 2,04 (m, 4 H), 2,06 - 2,22 (m, 2 H), 2,23 - 2,42 (m, 3 H), 2,45 - 2,72 (m, 3 H), 2,79 - 2,91 (m, 1 H), 2,99 (dt, J = 17,4, 10,6 Hz, 1 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 3,33 - 3,55 (m, 7 H), 4,03 - 4,16 (m, 2 H) no se observó OH.	**E**	m/z 416 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,62 min, inactivo ante UV

2-87	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2 y 260**	**al**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,20 - 1,33 (m, 2 H), 1,62 - 1,83 (m, 8 H), 1,90 - 1,97 (m, 3 H), 2,53 - 2,62 (m, 4 H), 3,11 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,19 - 3,26 (m, 5 H), 3,61 (s, 3 H), 3,81 - 3,86 (m, 1 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 430 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,64 min, inactivo ante UV

2-88	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**Ejemplo 2-87 y 168**	**am**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,32 (q, *J*=12,0 Hz, 2 H), 1,49 - 1,66 (m, 3 H), 1,66 - 1,75 (m, 3 H), 1,75 - 1,86 (m, 2 H), 1,94 (dd, *J*=10,9, 7,4 Hz, 2 H), 2,03 - 2,22 (m, 1 H), 2,33 - 2,38 (m, 1 H), 2,52 - 2,63 (m, 5 H), 2,68 - 2,79 (m, 2 H), 2,91 - 3,07 (m, 1 H), 3,11 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 3 H), 3,48 (dd, *J*=9,8, 5,5 Hz, 1 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 7,82 (q, *J*=4,7 Hz, 1 H)	**E**	m/z 429 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,96 min, inactivo ante UV

2-89	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-2-(dimetilcarbamoil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 2-87 y 307**	**am**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,19 - 1,33 (m, 2 H), 1,51 - 1,75 (m, 6 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 1,88 - 1,99 (m, 2 H), 2,08 - 2,22 (m, 1 H), 2,53 - 2,62 (m, 3 H), 2,67 - 2,73 (m, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,11 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,24 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 2 H), 3,97 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 4,14 (dd, *J*=9,0, 4,7 Hz, 1 H)	**E**	m/z 443 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,03 min, inactivo ante UV

2-90	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-carbamoil-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 2-87**	**an**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H), 1,74 - 1,98 (m, 9 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 2,17 - 2,31 (m, 1 H), 2,51 (t, J = 10,9 Hz, 1 H), 2,57 - 2,80 (m, 2 H), 2,91 (t, J = 9,5 Hz, 2 H), 2,98 - 3,15 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,34 - 3,50 (m, 3 H), 3,55 (dd, J = 9,5, 5,5 Hz, 1 H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 415 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,20 min, inactivo ante UV

2-91	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**Ejemplo 2-87 y 123**	**ao**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,43 - 1,58 (m, 2 H), 1,75 - 1,98 (m, 8 H), 2,09 (t, J = 9,8 Hz, 2 H), 2,20 - 2,37 (m, 1 H), 2,43 - 2,53 (m, 1 H), 2,54 - 2,78 (m, 2 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,96 - 3,15 (m, 1 H), 3,25 (s, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 3 H), 3,61 (dd, J = 9,6, 5,3 Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2 H) no se observó NH.	**E**	m/z 445 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,62 min, inactivo ante UV

	2-92	Isómero 2: 2-(4-{(2R)-4,4-difluoro-2-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 2-87 y 124**	**ao**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,51 (d, J = 10,9 Hz, 2 H), 1,72 - 1,97 (m, 8 H), 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,24 (qd, J = 14,3, 6,1 Hz, 1 H), 2,56 - 2,78 (m, 3 H), 2,86 (d, J = 9,4 Hz, 2 H), 3,07 - 3,21 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 3,33 - 3,51 (m, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,08 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,20 - 4,30 (m, 1 H)	**E**	m/z 459 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,63 min, inactivo ante UV

2-93	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2, 167 y 262**	**al y am**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,26 - 1,38 (m, 2 H), 1,54 - 1,66 (m, 3 H), 1,66 - 1,75 (m, 3 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,89 - 1,99 (m, 2 H), 2,06 - 2,19 (m, 1 H), 2,33 - 2,38 (m, 1 H), 2,54 - 2,61 (m, 5 H), 2,71 - 2,78 (m, 2 H), 2,96 - 3,06 (m, 1 H), 3,11 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 3 H), 3,45 - 3,51 (m, 1 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 7,74 - 7,88 (m, 1 H)	**E**	m/z 429 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,97 min, inactivo ante UV

2-94	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-2-(dimetilcarbamoil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2, 262 y 307**	**al y am**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 1,52 - 1,75 (m, 6 H), 1,75 - 1,84 (m, 2 H), 1,93 (dd, *J*=10,5, 8,2 Hz, 2 H), 2,08 - 2,20 (m, 1 H), 2,52 - 2,62 (m, 3 H), 2,67 - 2,72 (m, 2 H), 2,77 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,11 (d, *J*=6,2 Hz, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 3,36 - 3,44 (m, 2 H), 3,93 - 4,01 (m, 2 H), 4,14 (dd, *J*=9,0, 4,7 Hz, 1 H)	**E**	m/z 443 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,03 min, inactivo ante UV

	2-95	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-2-(metoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 293**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 3 H), 1,52 - 1,74 (m, 7 H), 1,75 - 1,85 (m, 2 H), 1,87 - 1,98 (m, 2 H), 1,98 - 2,08 (m, 1 H), 2,52 - 2,62 (m, 1 H), 2,67 - 2,85 (m, 3 H), 2,89 (q, *J*=7,5 Hz, 1 H), 3,11 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 3,24 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,55 (s, 3 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 408 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,06 min, inactivo ante UV

2-96	Isómero 2: 2-[4-(6-oxo-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 300**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,25 - 1,50 (m, 3 H), 1,50 - 1,68 (m, 4 H), 1,68 - 1,86 (m, 8 H), 1,86 - 2,02 (m, 4 H), 2,18 - 2,35 (m, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 1 H), 2,67 - 2,85 (m, 2 H), 2,95 - 3,07 (m, 1 H), 3,11 (d, *J*=6,6 Hz, 2 H), 3,24 (q, *J*=6,6 Hz, 2 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,06 - 4,18 (m, 1 H), 4,32 (t, *J*=8,6 Hz, 1 H)	**E**	m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+), a 5,24 min, inactivo ante UV

2-97	Isómero 1: 2-{4-[(4*S*)-4-(metoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2 y 286**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 - 1,18 (m, 3 H), 1,32 (quin, *J*=11,9 Hz, 2 H), 1,58 - 1,87 (m, 8 H), 1,96 (t, *J*=9,4 Hz, 2 H), 2,32 - 2,38 (m, 1 H), 2,59 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H), 2,72 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H), 2,93 - 3,13 (m, 2 H), 3,14 - 3,26 (m, 4 H), 3,60 (s, 3 H), 3,93 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H), 3,98 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,26 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H)	**E**	m/z 412 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,62 min, inactivo ante UV

2-97	Isómero 2: 2-{4-[(4*S*)-4-(metoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2 y 286**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,24 - 1,43 (m, 2 H), 1,57 - 1,86 (m, 8 H), 1,88 - 2,01 (m, 2 H), 2,33 - 2,38 (m, 1 H), 2,58 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 2,72 (d, *J*=9,0 Hz, 2 H), 2,93 - 3,03 (m, 1 H), 3,06 (d, *J*=2,3 Hz, 1 H), 3,08 - 3,17 (m, 2 H), 3,24 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 3,88 - 4,04 (m, 3 H), 4,26 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 4,41 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H)	**E**	m/z 412 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,78 min, inactivo ante UV

2-98	Isómero 2: 2-{4-[(3*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**151 y 262**	**ap**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,26 - 1,35 (m, 2 H), 1,59 - 1,86 (m, 10 H), 1,88 - 1,99 (m, 6 H), 2,71 - 2,88 (m, 3 H), 3,12 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 3 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 5,02 - 5,13 (m, 1 H)	**E**	m/z 354 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,06 min, inactivo ante UV
2-98	Isómero 2: 2-{4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**151 y 262**	**ap**	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,13 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,26 - 1,35 (m, 2 H), 1,59 - 1,86 (m, 10 H), 1,88 - 1,99 (m, 6 H), 2,71 - 2,88 (m, 3 H), 3,12 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 3 H), 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 5,02 - 5,13 (m, 1 H)	**E**	m/z 354 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,06 min, inactivo ante UV

2-100	Isómero 2: 2-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**88 y 151**	**ap**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,24 - 1,31 (m, 2 H), 1,57 - 1,87 (m, 7 H), 1,89 - 2,06 (m, 3 H), 2,11 - 2,27 (m, 1 H), 2,44 (br, s,, 1 H), 2,55 - 2,61 (m, 4 H), 2,68 - 2,71 (m, 2 H), 2,87 (t, *J*=14,1 Hz, 2 H), 3,12 (d, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 372 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,38 min, inactivo ante UV
2-101	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 278**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,29 - 1,47 (m, 2 H), 1,55 - 1,85 (m, 12 H), 1,89 - 2,00 (m, 2 H), 2,54 - 2,68 (m, 2 H), 2,70 - 2,90 (m, 3 H), 3,11 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 3,19 - 3,27 (m, 3 H), 3,49 - 3,61 (m, 1 H), 3,96 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,22 min, inactivo ante UV

2-102	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 296**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10 - 1,16 (m, 3 H), 1,21 (s, 2 H), 1,27 - 1,50 (m, 3 H), 1,50 - 1,56 (m, 2 H), 1,56 - 1,72 (m, 3 H), 1,72 - 1,92 (m, 5 H), 1,92 - 2,03 (m, 2 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 2,23 - 2,45 (m, 4 H), 2,69 - 2,94 (m, 1 H), 3,09 - 3,21 (m, 2 H), 3,21 - 3,29 (m, 4 H), 3,98 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 368 $(M+H)^+$ (ES^+), a 5,04 min, inactivo ante UV
2-103	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-(difluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 298**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,14 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,18 - 1,28 (m, 2 H), 1,32 - 1,49 (m, 2 H), 1,57 - 1,87 (m, 11 H), 1,89 (s, 1 H), 1,92 - 2,09 (m, 2 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H), 2,67 - 2,94 (m, 3 H), 3,06 - 3,21 (m, 3 H), 3,21 - 3,28 (m, 2 H), 3,98 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 5,63 - 5,78 (m, 1 H)	**E**	m/z 386 $(M+H)^+$ (ES^+), a 5,62 min, inactivo ante UV

	2-104	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 274**	**aw**	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,31 - 1,54 (m, 2 H), 1,54 - 1,91 (m, 12 H), 1,97 (t, *J*=9,2 Hz, 2 H), 2,58 - 2,75 (m, 2 H), 2,75 - 2,92 (m, 3 H), 3,14 (br, s,, 2 H), 3,20-3,25 (m, 3 H) 3,49 - 3,66 (m, 1 H), 3,99 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H)	**E**	m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,22 min, inactivo ante UV
	2-105	Isómero 2: 2-[4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 280**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d6) δ 0,27 (br, s,, 1 H), 0,45 - 0,54 (m, 1 H), 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,22 - 1,40 (m, 4 H), 1,57 - 1,86 (m, 8 H), 1,94 (t, J=8,2 Hz, 2 H), 1,98 - 2,14 (m, 1 H), 2,19 - 2,36 (m, 2 H), 2,59 - 2,73 (m, 3 H), 2,93 (d, J=8,2 Hz, 2 H), 3,11 (d, J=5,5 Hz, 2 H), 3,20 - 3,25 (m, 2 H), 3,96 (q, J=7,2 Hz, 2 H)	**E**	m/z 348 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,78 min, inactivo ante UV

2-106	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 125**	**aj**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,11 (d, J = 5,9 Hz, 3 H), 1,19 - 1,35 (m, 4 H), 1,41 - 1,63 (m, 2 H), 1,71 - 1,97 (m, 9 H), 2,05 - 2,15 (m, 2 H), 2,31 - 2,46 (m, 1 H), 2,63 - 2,82 (m, 2 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,08 - 3,22 (m, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 2 H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 386 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,98 min, inactivo ante UV
2-107	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2 y 126**	**aj**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,18 - 1,29 (m, 3 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H), 1,74 - 1,97 (m, 8 H), 2,04 - 2,23 (m, 3 H), 2,24 - 2,41 (m, 1 H), 2,66 - 2,81 (m, 2 H), 2,88 - 3,11 (m, 3 H), 3,14 - 3,28 (m, 5 H), 3,38 (q, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,44 - 3,59 (m, 2 H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2 H)	**E**	m/z 402 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,23 min, inactivo ante UV

2-108	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2 y 174**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,41 - 1,99 (m, 10 H), 2,01 - 2,24 (m, 3 H), 2,24 - 2,44 (m, 1 H), 2,57 - 2,78 (m, 1 H), 2,83 - 3,11 (m, 3 H), 3,14 - 3,47 (m, 9 H), 3,35 (s, 3H), 4,11 (q, J=7,2 Hz, 2 H)	**B**	m/z 416 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,04 min, inactivo ante UV
2-109	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2 y 179**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,40 - 2,20 (m, 13 H), 2,25 - 2,43 (m, 1 H), 2,58 - 2,83 (m, 2 H), 2,83 - 3,10 (m, 4 H), 3,10 - 3,34 (m, 4 H), 3,34 - 3,44 (m, 2 H), 3,49 - 3,57 (m, 1 H), 4,11 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**B**	m/z 416 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,20 min, inactivo ante UV

2-109	Isómero 4: 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilat de etilo	**2 y 179**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,08 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,24 (t, J=6,6 Hz, 3 H), 1,47 - 2,19 (m, 13 H), 2,20 - 2,37 (m, 1 H), 2,60 - 2,72 (m, 2 H), 2,89 - 3,02 (m, 4 H), 3,02 - 3,17 (m, 2 H), 3,18 - 3,44 (m, 4 H), 3,85 - 3,94 (m, 1 H), 4,11 (q, J=6,8 Hz, 2 H)	**B**	m/z 416 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,99 min, inactivo ante UV
2-110	Mezcla de diastereómeros: 2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 258**	**ax**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 – 1,08 (m, 5H), 1,09 – 1,21 (m, 4H), 1,21 – 1,44 (m, 2H), 1,44 – 1,88 (m, 6H), 1,88 – 2,35 (m, 4H), 2,55 – 3,17 (m, 6H), 3,17 – 3,39 (m, 3H), 3,42 – 3,76 (m, 3H), 3,94 – 4,09 (m, 3H), 4,23 (s, 1H).	**N**	m/z 430 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,14 + 2,16 min, inactivo ante UV

2-111	Isómero 2: 2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 269**	**ap**	**^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,46 (d, *J*=10,2 Hz, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 4 H), 1,77 - 1,91 (m, 5 H), 1,96 (t, *J*=9,0 Hz, 2 H), 2,14 - 2,21 (m, 2 H), 2,80 (d, *J*=10,2 Hz, 2 H), 3,12 (d, *J*=5,5 Hz, 2 H), 3,22 - 3,28 (m, 4 H), 3,60 - 3,74 (m, 1 H), 3,97 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 350 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,33 min, inactivo ante UV

2-112	Isómero 2: 2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 193**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,47 - 1,63 (m, 2 H), 1,76 - 2,11 (m, 8 H), 2,41 - 2,56 (m, 2 H), 2,58 - 2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 4 H), 2,90 - 3,03 (m, 2 H), 3,19 - 3,48 (m, 4 H), 3,92 - 4,06 (m, 1 H), 4,11 (q, J=6,9 Hz, 2 H)	**B**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,70 min, activo ante UV

2-113	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 199**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 - 1,30 (m, 6 H), 1,57 - 1,72 (m, 2 H), 1,74 - 1,95 (m, 9 H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,10 - 2,20 (m, 1 H), 2,21 - 2,33 (m, 1 H), 2,44 - 2,54 (m, 1 H), 2,59 - 2,76 (m, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 2 H), 3,27 (d, J=19,9 Hz, 2 H), 3,32 - 3,45 (m, 2 H), 3,75 - 3,95 (m, 2 H), 4,10 (q, J=6,6 Hz, 2 H)	**B**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,53 min, activo ante UV

2-114	Isómero 2: 2-{4-[(2R)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 200**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,22 (td, *J*=7,0, 3,1 Hz, 3 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,61 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 1,68 - 1,92 (m, 11 H), 2,03 (d, *J*=8,2 Hz, 3 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 2,37 - 2,48 (m, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,82 - 2,97 (m, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 3,30 - 3,42 (m, 2 H), 3,60 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H), 3,76 - 3,92 (m, 1 H), 4,08 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H)	**B**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,73 min, activo ante UV

2-115	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 202**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 - 1,30 (m, 6 H), 1,54 - 1,67 (m, 2 H), 1,72 - 1,96 (m, 9 H), 1,98 - 2,09 (m, 2 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 2,20 - 2,32 (m, 1 H), 2,43 - 2,54 (m, 1 H), 2,59 - 2,74 (m, 1 H), 2,82 - 3,01 (m, 2 H), 3,26 (d, *J*=19,9 Hz, 2 H), 3,31 - 3,44 (m, 2 H), 3,75 - 3,95 (m, 2 H), 4,10 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H)	**B**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,53 min, activo ante UV

	2-116	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 203**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,86 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,22 (td, *J*=7,0, 3,5 Hz, 3 H), 1,40 - 1,51 (m, 1 H), 1,61 (d, *J*=11,7 Hz, 1 H), 1,67 - 1,91 (m, 11 H), 1,91 - 2,11 (m, 3 H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 2,59 - 2,68 (m, 1 H), 2,83 - 2,94 (m, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 3,31 - 3,42 (m, 2 H), 3,60 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 3,78 - 3,89 (m, 1 H), 4,08 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H)	**B**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,73 min, activo ante UV

2-117	Isómero 2: 2-[4-(2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 186**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 - 1,32 (m, 9 H), 1,42 - 1,57 (m, 2 H), 1,63 - 2,11 (m, 10 H), 2,29 - 2,39 (m, 2 H), 2,50 - 2,82 (m, 3 H), 2,86 - 3,14 (m, 3 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,32 - 3,46 (m, 2 H), 4,11 (q, J=6,9 Hz, 2 H)	**B**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,41 min, activo ante UV
2-118	Isómero 2: 2-{4-[(4R)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 205**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 - 1,23 (m, 3 H), 1,30 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,66 - 1,88 (m, 10 H), 1,95 - 2,06 (m, 2 H), 2,58 - 2,68 (m, 1 H), 2,82 - 2,95 (m, 2 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 3,28 - 3,39 (m, 2 H), 3,53 - 3,67 (m, 1 H), 3,79 (dd, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H), 3,86 - 3,94 (m, 1 H), 4,06 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,30 (t, J=8,2 Hz, 1 H)	**B**	m/z 366 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,30 min, activo ante UV

2-119	Isómero 2: 2-{4-[(4R)-4-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 207**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 1,21 (td, *J*=6,9, 3,3 Hz, 3 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,67 - 1,90 (m, 11 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 2,58 - 2,68 (m, 1 H), 2,89 (dd, *J*=18,9, 9,2 Hz, 2 H), 3,18 - 3,28 (m, 2 H), 3,35 (dt, *J*=19,6, 6,8 Hz, 2 H), 3,55 - 3,66 (m, 1 H), 3,77 (dt, *J*=7,6, 4,0 Hz, 1 H), 3,95 (dd, *J*=8,6, 4,7 Hz, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 2 H), 4,26 (t, *J*=8,4 Hz, 1 H)	**B**	m/z 380 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,73 min, activo ante UV

	2-120	Isómero 2: 2-{4-[(4R)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 197**	**as**	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,89 (dd, J=10,1, 6,9 Hz, 6 H), 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,51 - 2,25 (m, 13 H), 2,60 - 2,78 (m, 1 H), 2,85 - 3,05 (m, 2 H), 3,21 - 3,49 (m, 4 H), 3,54 - 3,74 (m, 1 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 4,05 - 4,21 (m, 4 H)	**B**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,93 min, activo ante UV
	2-121	Isómero 2: 2-{4-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 209**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 - 1,25 (m, 3 H), 1,32 (d, J=5,9 Hz, 3 H), 1,65 - 1,93 (m, 10 H), 1,97 - 2,09 (m, 2 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,82 - 2,98 (m, 2 H), 3,18 - 3,29 (m, 2 H), 3,36 (dt, J=19,7, 6,7 Hz, 2 H), 3,55 - 3,69 (m, 1 H), 3,80 (dd, J=8,2, 5,5 Hz, 1 H), 3,86 - 3,97 (m, 1 H), 4,08 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 4,32 (t, J=8,2 Hz, 1 H)	**B**	m/z 366 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,43 min, activo ante UV

2-122	Isómero 2: 2-{4-[(4S)-4-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 211**	**as**	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,90 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,25 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,52 - 2,20 (m, 14 H), 2,62 - 2,78 (m, 1 H), 2,84 - 3,06 (m, 2 H), 3,22 - 3,55 (m, 4 H), 3,58 - 3,72 (m, 1 H), 3,72 - 3,88 (m, 1 H), 3,99 (dd, *J*=8,6, 4,7 Hz, 1 H), 4,05 - 4,19 (m, 2 H), 4,29 (t, *J*=8,6 Hz, 1 H)	**B**	m/z 380 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,72 min, activo ante UV
2-123	Isómero 2: 2-{4-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 188**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,82 - 0,96 (m, 6 H), 1,25 (s, 3 H), 1,56 - 2,24 (m, 13 H), 2,61 - 2,78 (m, 1 H), 2,85 - 3,03 (m, 2 H), 3,21 - 3,48 (m, 4 H), 3,55 - 3,74 (m, 1 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 4,05 - 4,20 (m, 4 H)	**B**	m/z 394 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,16 min, activo ante UV

2-124	Isómero 2: 2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**151 y 152**	**ac**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 - 1,36 (m, 3 H), 1,45 - 2,23 (m, 13 H), 2,56 - 2,80 (m, 1 H), 2,83 – 3,08 (m, 2 H), 3,17 - 3,52 (m, 7 H), 3,63 - 3,90 (m, 1 H), 4,10 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,24 – 4,42 (m, 1 H).	**B**	m/z 351 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,12 min, inactivo ante UV
2-125	Isómero 2: 2-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 213**	**ac**	(300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 - 1,30 (m, 3 H), 1,61 - 1,98 (m, 10 H), 2,00 - 2,15 (m, 2 H), 2,62 - 2,73 (m, 1 H), 2,77 (s, 3 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 3,21- 3,48 (m, 5 H), 3,26 (s, 3 H), 3,69 - 3,85 (m, 1 H), 4,05 - 4,19 (m, 2 H)	**B**	m/z 365 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,07 min, activo ante UV

2-126	Isómero 2: 2-{4-[2-(1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 181**	**as**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,48 - 2,28 (m, 16 H), 2,38 - 2,73 (m, 4 H), 2,76 - 3,02 (m, 2 H), 3,07 - 3,22 (m, 1 H), 3,22 - 3,43 (m, 4 H), 4,10 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 6,15 (br, s,, 1 H), 7,52 (d, J=2,0 Hz, 1 H). No se observó un protón intercambiable.	**B**	m/z 402 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,62 min, activo ante UV

2-127	Isómero 2: 2-{4-[2-(1,2-oxazol-3-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 318**	**ak**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,33 (dd, *J*=12,1, 11,4 Hz, 2 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 1,68 - 1,89 (m, 9 H), 1,90 - 2,02 (m, 2 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 2,25 (t, *J*=11,6 Hz, 1 H), 2,55 - 2,83 (m, 4 H), 2,83 - 3,01 (m, 1 H), 3,06 - 3,19 (m, 2 H), 3,26 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 3,99 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,11 - 4,24 (m, 1 H), 6,22 - 6,35 (m, 1 H), 8,39 - 8,48 (m, 1 H)	**I**	m/z 403 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,20 min, activo ante UV

2-128	Isómero 2: 2-{4-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 288**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,25 - 1,50 (m, 2 H), 1,55 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,84 (m, 5 H), 1,86 - 2,05 (m, 6 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,62 (br, s,, 1 H), 2,68 - 2,83 (m, 2 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,11 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 3,14 - 3,19 (m, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 3 H), 3,96 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,62 (br, s,, 1 H)	**E**	m/z 404 $(M+H)^+$ (ES^+), a 1,78 min, inactivo ante UV

	2-129	Isómero 2: 2-{4-[2-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 308**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 1,19 - 1,33 (m, 2 H), 1,44 (d, *J*=12,1 Hz, 1 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 1,63 - 1,72 (m, 3 H), 1,73 - 1,94 (m, 7 H), 2,11 - 2,28 (m, 2 H), 2,51 - 2,64 (m, 3 H), 2,68 (d, *J*=10,2 Hz, 1 H), 3,05 - 3,16 (m, 3 H), 3,23 (q, *J*=6,6 Hz, 2 H), 3,96 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 4,35 (dd, *J*=9,2, 5,3 Hz, 1 H)	**E**	m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,72 min, inactivo ante UV

2-130	Isómero 1: 2-{4-[2-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 308**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,43 (t, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,60 - 0,82 (m, 2 H), 0,91 - 1,21 (m, 11 H), 1,24 - 1,31 (m, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,79 - 1,95 (m, 2 H), 1,95 - 2,13 (m, 5 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 3,28 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,57 (dd, *J*=8,2, 3,9 Hz, 1 H)	**E**	m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,61 min, inactivo ante UV
2-130	Isómero 2: 2-{4-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 308**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6)δ0,43 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 0,66 - 0,83 (m, 2 H), 0,93 - 1,00 (m, 2 H), 1,02 - 1,31 (m, 12 H), 1,38 - 1,54 (m, 2 H), 1,83 - 2,13 (m, 7 H), 2,13 - 2,24 (m, 1 H), 3,27 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 3,52 (s, 3 H), 3,55 - 3,61 (m, 1 H)	**E**	m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,80 min, inactivo ante UV

2-131	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-2-(tiofen-2-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 316**	**ak**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,21 - 1,30 (m, 3 H), 1,51 - 1,66 (m, 2 H), 1,69 - 1,81 (m, 3 H), 1,81 - 2,03 (m, 7 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 2,16 - 2,30 (m, 1 H), 2,41 - 2,55 (m, 1 H), 2,64 - 2,75 (m, 2 H), 2,82 - 2,99 (m, 2 H), 3,08 (t, *J*=10,1 Hz, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 3 H), 4,10 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,16 - 4,29 (m, 1 H), 4,66 (br, s,, 2 H), 6,90 - 6,97 (m, 2 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H)	**I**	m/z 418 $(M+H)^+$ (ES^+), a 5,32 min, activo ante UV

2-132	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*)-2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 314**	**ak**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,28 - 1,48 (m, 2 H), 1,51 - 1,65 (m, 3 H), 1,65 - 1,88 (m, 7 H), 1,88 - 2,03 (m, 2 H), 2,08 - 2,25 (m, 1 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,55 - 2,63 (m, 3 H), 2,65 - 2,86 (m, 2 H), 3,01 - 3,20 (m, 3 H), 3,20 - 3,30 (m, 2 H), 3,99 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,16 - 4,31 (m, 1 H), 7,50 (d, *J*=3,4 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H)	**I**	m/z 419 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,60 min, activo ante UV

5	2-133	Isómero 1: 2-{4-[(2*S*)-1-(5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octani-6-carboxilato de etilo	**127 y 321**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 0,36 - 0,66 (m, 7H), 0,76 - 1,38 (m, 15H), 1,87 – 2,02 (m, 1H), 2,09 – 2,23 (m, 2H), 2,62 - 2,81 (m, 2H), 3,22 - 3,43 (m, 3H), 3,68 - 3,96 (m, 3H), 3,96 - 4,34 (m, 3H), 6,48 - 6,61 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H).	**E**	m/z 482 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,90 min, activo ante UV
15	2-133	Isómero 2: 2-{4-[(2S)-1-(5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octani-6-carboxilato de etilo	**127 y 321**	**q**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,13 - 1,49 (m, 7H), 1,55 - 2,24 (m, 14H), 2,67 - 2,83 (m, 1H), 2,88 – 3,04 (m, 2H), 3,21 - 3,77 (m, 3H), 4,02 - 4,24 (m, 3H), 4,45 - 5,15 (m, 6H), 7,37 (dd, J = 7,7, 5,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 3,4 Hz, 1H).	**E**	m/z 482 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,04 min, activo ante UV

	2-134	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*,4*R*)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 311**	**aw**	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,22 - 1,42 (m, 2 H), 1,56 - 1,89 (m, 8 H), 1,89 - 2,10 (m, 3 H), 2,31 - 2,48 (m, 2 H), 2,55 - 2,68 (m, 1 H), 2,68 - 2,94 (m, 3 H), 3,07 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 3,10 - 3,19 (m, 2 H), 3,19 - 3,28 (m, 2 H), 3,51 (dd, *J*=9,9, 4,3 Hz, 1 H), 3,61 (s, 3 H), 3,99 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 5,02 - 5,30 (m, 1 H)	**E**	m/z 412 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,72 min, activo ante UV

2-135	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*,4*S*)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 312**	**aw**	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,21 - 1,42 (m, 2 H), 1,57 - 1,88 (m, 8 H), 1,89 - 2,01 (m, 2 H), 2,02 - 2,31 (m, 2 H), 2,34 - 2,46 (m, 1 H), 2,55 - 2,65 (m, 1 H), 2,65 - 2,79 (m, 2 H), 2,85 - 3,05 (m, 1 H), 3,07 - 3,22 (m, 3 H), 3,22 - 3,27 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,76 (t, *J*=7,0 Hz, 1 H), 3,99 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 5,08 - 5,40 (m, 1 H)	**E**	m/z 412 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,96 min, activo ante UV

2-136	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*,4*R*)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 2-134**	**ar**	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,25 - 1,51 (m, 2 H), 1,56 - 1,89 (m, 8 H), 1,89 - 2,06 (m, 3 H), 2,34 - 2,45 (m, 2 H), 2,58 - 2,68 (m, 2 H), 2,70 - 2,82 (m, 3 H), 2,82 - 2,94 (m, 1 H), 2,96 - 3,10 (m, 1 H), 3,11 - 3,20 (m, 3 H), 3,39 - 3,49 (m, 2 H), 3,99 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 4,39 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 4,95 - 5,24 (m, 1 H)	**E**	m/z 384 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,20 min, inactivo ante UV

2-137	Isómero 2: 2-{4-[(2*R*,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 2-135**	**ar**	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,26 - 1,45 (m, 2 H), 1,57 - 1,88 (m, 8 H), 1,91 - 2,09 (m, 3 H), 2,56 - 2,65 (m, 4 H), 2,69 - 2,84 (m, 3 H), 2,99 - 3,17 (m, 4 H), 3,18 - 3,24 (m, 1 H), 3,36 - 3,45 (m, 2 H), 3,99 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,35 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 4,98 - 5,25 (m, 1 H)	**E**	m/z 384 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,33 min, activo ante UV

2-138	Isómero 2: 2-{4-[(2*S*)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**91 y 127**	**r**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,24 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,28 – 1,45 (m, 1H), 1,58 – 1,68 (m, 2H), 1,69 – 1,86 (m, 3H), 1,86 - 2,01 (m, 8H), 2,07 – 2,13 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,67 – 2,98 (m, 3H), 3,24 – 3,42 (m, 4H), 3,43 – 3,52 (m, 3H), 3,78 – 3,88 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,3 Hz, 2H).	**E**	m/z 418 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,57 min, activo ante UV
3-1	Isómero 1: 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 65**	**b**	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,35 – 1,51 (m, 2H), 1,66 – 1,83 (m, 8H), 1,98 – 2,09 (m, 2H), 2,40 – 2,72 (m, 2H), 2,81 – 2,91 (m, 2H), 3,15 – 3,48 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 6,12 (dd, J = 6,5 and 6,5 Hz, 1H), 7,16 – 7,26 (m, 2H), no se observó NH	**G**	m/z 346 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,34 min, activo ante UV

3-1	Isómero 2: 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 65**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,34 – 1,52 (m, 2H), 1,66 – 1,93 (m, 8H), 1,94 – 2,11 (m, 2H), 2,45 – 2,75 (m, 2H), 2,78 – 2,94 (m, 2H), 3,09 – 3,21 (m, 2H), 3,21 – 3,44 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 6,13 (dd, J = 6,5 and 6,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,33 (m, 2H), no se observó NH	**G**	m/z 346 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,43 min, activo ante UV
3-2	Isómero 1: 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 65**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,99 – 1,23 (m, 3H), 1,30 – 1,49 (m, 2H), 1,59 – 1,84 (m, 6H), 1,95 – 2,11 (m, 2H), 2,45 – 2,74 (m, 5H), 2,75 – 2,89 (m, 2H), 3,15 – 3,31 (m, 3H), 3,93 – 4,07 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 6,5 and 6,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 6,5 Hz, 1H), no se observó NH	**F**	m/z 360 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,54 min, activo ante UV

3-2	Isómero 2: 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 65**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,08 – 1,27 (m, 3H), 1,32 – 1,58 (m, 2H), 1,59 – 1,76 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,93 – 2,20 (m, 2H), 2,45 – 2,97 (m, 6H), 3,08 – 3,20 (m, 2H), 3,22 – 3,36 (m, 2H), 3,95 – 4,11 (m, 2H), 6,17 (dd, J = 6,5 and 6,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 6,5 Hz, 1H), no se observó NH	**F**	m/z 360 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,58 min, activo ante UV
3-3	Isómero 2: 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetilo	**4 y 65**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,35 – 1,57 (m, 2H), 1,58 – 1,92 (m, 5H), 1,91 – 2,13 (m, 2H), 2,32 – 3,02 (m, 7H), 3,20 – 3,44 (m, 4H), 4,07 – 4,32 (m, 2H), 4,47 – 4,72 (m, 2H), 6,13 (dd, J = 6,5 and 6,5 Hz, 1H), 7,18 – 7,43 (m, 2H), 11,49 (s, 1H)	**F**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,57 min, activo ante UV

3-4	Isómero 2: 2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 18**	**b**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,21 – 1,29 (m, 3H), 1,75 – 2,38 (m, 12H), 2,87 – 3,23 (m, 4H), 3,24 – 3,48 (m, 4H), 4,05 – 4,21 (m, 2H), 6,97 – 7,06 (m, 1H), 7,12 – 7,21 (m, 1H), 8,02 – 8,10 (m, 1H), no se observó OH	**C**	m/z 360 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,29 min, activo ante UV
3-5	Isómero 2: 2-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetilo	**4 y 66**	**b**	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,48 – 2,08 (m, 11H), 2,65 – 2,79 (m, 2H), 2,84 – 2,94 (m, 2H), 3,14 – 3,24 (m, 2H), 3,26 – 3,40 (m, 3H), 3,86 (m, 3H), 4,15 – 4,21 (m, 1H), 4,21 – 4,30 (m, 1H), 4,48 – 4,57 (m, 1H), 4,61 – 4,69 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 7,0 & 5,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,0, 1H)	**F**	m/z 392 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,73 min, activo ante UV

3-6	Isómero 2: 2-[4-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 71**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,48 – 1,89 (m, 9H), 1,93 – 2,04 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,41 – 2,55 (m, 3H), 2,82 – 2,95 (m, 2H), 3,05 – 3,23 (m, 2H), 3,23 – 3,36 (m, 2H), 3,77 (m, 3H), 3,99 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,94 (s, 1H)	**F**	m/z 388 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,73 min, activo ante UV
3-7	Isómero 2: 2-[4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 72**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,54 – 2,10 (m, 12H), 2,12 (s, 3H), 2,70 – 3,10 (m, 2H), 3,15 – 3,23 (m, 2H), 3,24 – 3,36 (m, 2H), 3,37 – 3,52 (m, 2H), 3,84 (m, 3H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,86 (s, 1H)	**F**	m/z 388 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,77 min, activo ante UV

3-8	Isómero 2: 2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**1 y 70**	**d**	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,18 - 1,32 (m, 3 H), 1,68 - 2,03 (m, 10 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 2,49 (t, J=11,7 Hz, 1 H), 2,80 (quin, J=8,0 Hz, 1 H), 3,00 (d, J=11,3 Hz, 2 H), 3,33 - 3,45 (m, 4 H), 4,09 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 6,56 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=5,5 Hz, 1 H), no se observaron dos NH	**B**	m/z 360 $(M+H)^+$ (ES+), a 2,98 min, activo ante UV
3-9	Isómero 2: 2-[4-(4-aminopirimidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 26**	**as**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,23 – 1,28 (m, 3H), 1,88 – 1,99 (m, 10H), 2,07 – 2,21 (m, 2H), 2,52 – 2,66 (m, 1H), 2,73 – 2,90 (m, 1H), 2,96 – 3,07 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,36 – 3,46 (m, 2H), 4,09 – 4,13 (m, 2H), 6,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), no se observaron 2 x NH	**C**	m/z 360 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,56 min, activo ante UV

3-10	Isómero 1: 2-[4-ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 14**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 – 1,37 (m, 4H), 1,45 – 1,72 (m, 2H), 1,75 – 2,02 (m, 3H), 2,06 – 2,51 (m, 7H), 2,72 – 3,15 (m, 2H), 3,26 – 3,48 (m, 4H), 4,06 – 4,22 (m, 2H), 7,21 – 7,32 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 7,2 + 7,2 Hz, 1H), 8,56 – 8,68 (m, 1H).	**B**	m/z 369 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,33 min, activo ante UV
3-10	Isómero 2: 2-[4-ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 14**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,16 – 1,39 (m, 4H), 1,48 – 1,70 (m, 2H), 1,78 – 2,47 (m, 10H), 2,74 – 3,09 (m, 2H), 3,20 – 3,50 (m, 4H), 4,03 – 4,20 (m, 2H), 7,20 – 7,32 (m, 1H), 7,48 – 7,61 (m, 1H), 7,67 – 7,82 (m, 1H), 8,55 – 8,69 (m, 1H).	**B**	m/z 369 $(M+H)^+$ (ES+), a 3,40 min, activo ante UV

3-11	Isómero 2: 2-[4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 134**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,40 (d, J = 12,2 Hz, 2 H), 1,67 - 1,94 (m, 6 H), 2,00 (ddd, J = 9,2, 7,1, 2,6 Hz, 2 H), 2,11 - 2,26 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,61 - 2,70 (m, 1 H), 2,73 – 2,81 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 11,0 Hz, 2 H), 3,26 - 3,38 (m, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,11 (q, J = 5,2 Hz, 2 H), 6,78 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 4,9 Hz, 1 H).	**F**	m/z 388 $(M+H)^+$ (ES^+) a 1,86 min, con actividad de UV

3-12	Isómero 2: 2-[4-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 129**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14-1,19 (m, 4H), 1,57 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,77-1,85 (m, 4H), 1,86 (s, 2H), 2,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,88 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,00 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,80 (s, 1H).	**G**	m/z 388 $(M+H)^+$ (ES^+) a 7,10 min, con actividad de UV
3-13	Isómero 2: 2-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 141**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (s, 3 H), 1,57 – 1,89 (m, 11 H), 1,93 – 2,07 (m, 2 H), 2,63 – 2,70 (m, 1 H), 2,86 – 2,95 (m, 2H), 3,08 – 3,18 (m, 2 H), 3,25 – 3,45 (m, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 4,00 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 6,60 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,80 – 6,90 (m, 1 H), 7,55 – 7,70 (m, 1 H).	**G**	m/z 374 $(M+H)^+$ (ES^+) a 7,15 min, con actividad de UV

3-14	Isómero 1: 2-[4-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 146**	**b**	(400 MHz, CD_3OD) δ 0,91 (d, J = 7,3 Hz, 4 H), 1,04 - 1,65 (m, 8 H), 1,84 - 2,21 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,58 (d, J = 13,7 Hz, 2 H), 2,77 - 3,09 (m, 3 H), 3,25 - 3,47 (m, 2 H), 4,06 - 4,19 (m, 2 H), 6,22 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,17 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), no se observó NH.	**II**	m/z 374 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,85 min, con actividad de UV
3-14	Isómero 2: 2-[4-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 146**	**b**	(400 MHz, CD_3OD) δ 0,92 (d, J = 7,3 Hz, 4 H), 1,18 - 1,60 (m, 8 H), 1,88 - 2,25 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H), 2,50 - 3,20 (m, 5 H), 3,28 - 3,50 (m, 2 H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,23 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), no se observó NH.	**I**	m/z 374 $(M+H)^+$ (ES^+) a 4,04 min, con actividad de UV

3-15	Isómero 1: 2-[4-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 143**	**b**	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,40 - 1,62 (m, 2H), 1,65 - 1,78 (m, 4H), 1,78 - 1,95 (m, 5H), 1,95 – 2,09 (m, 5H), 2,57 – 2,73 (m, 1H), 2,81 – 3,06 (m, 2H), 3,08 – 3,23 (m, 2H), 3,24 - 3,46 (m, 2H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 11,30 (s, 1H).	**E**	m/z 374 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,27 min, con actividad de UV
3-15	Isómero 2: 2-[4-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 143**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,18 (td, J = 7,1, 2,9 Hz, 3 H), 1,38 - 1,96 (m, 10 H), 2,04 - 2,28 (m, 3 H), 2,57 - 2,77 (m, 1 H), 2,84 - 3,10 (m, 2 H), 3,12 - 3,45 (m, 7 H), 4,01 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 11,31 (br. s., 1 H).	**E**	m/z 374 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,33 min, con actividad de UV

3-16	Isómero 2: 2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 154**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,41 - 2,09 (m, 12 H), 2,28 - 2,44 (m, 1 H), 2,61 - 2,76 (m, 1 H), 2,86 (d, J = 10,7 Hz, 1 H), 3,03 - 3,44 (m, 5 H), 4,00 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,00 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 6,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,2, 7,0 Hz, 1 H), 11,20 - 11,58 (m, 1 H).	**I**	m/z 360 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,26 min, con actividad de UV
4-1	Isómero 2: 2-(2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 69**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 (t, J = 6,7 Hz, 3 H), 1,22 – 2,11 (m, 18 H), 2,57 - 2,69 (m, 1 H), 2,80 (t, J = 11,6 Hz, 2 H), 2,96 - 3,15 (m, 2 H), 3,16 - 3,30 (m, 4 H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 7,39 (br. s., 1 H).	**G**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES^+) a 4,86 min, inactivo ante UV

4-1	Isómero 3: 2-(2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 69**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,21 - 2,12 (m, 18 H), 2,55 - 2,70 (m, 1 H), 2,72 - 2,86 (m, 2 H), 3,00 - 3,17 (m, 4 H), 3,27 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,39 (br. s., 1 H).	**G**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES^+) a 4,95 min, inactivo ante UV
4-1	Isómero 4: 2-(2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 69**	**b**	(400 MHz, DMSO-d6) δ 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,21 - 1,89 (m, 14 H), 1,89 - 2,02 (m, 3 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 2,55 – 2,64 (m, 1 H), 2,65 - 2,85 (m, 2 H), 2,98 - 3,18 (m, 4 H), 3,20 - 3,39 (m, 2 H), 4,00 (q, J=7,2 Hz, 2 H), 7,39 (br. s., 1 H).	**G**	m/z 364 $(M+H)^+$ (ES^+) a 4,97 min, inactivo ante UV

4-2	Isómero 4: 2-(2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo	**3 y 69**	**b**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,07 - 2,20 (m, 18 H), 2,99 - 3,21 (m, 4 H), 3,23 - 3,43 (m, 5 H), 3,56 (s, 3 H), 7,44 (br, s,, 1 H).	**G**	m/z 350 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,23 min, inactivo ante UV
4-3	Isómero 2: 2-(4-metil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 147**	**b**	(400 MHz, CD_3OD) δ 0,98 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 1,19 - 1,70 (m, 7 H), 1,71 - 1,84 (m, 2 H), 1,84 - 2,10 (m, 6 H), 2,11 – 2,43 (m, 4 H), 2,83 - 3,09 (m, 2 H), 3,23 - 3,46 (m, 9 H), 4,13 (q, J =7,0 Hz, 2 H).	**E**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,75 min, inactivo ante UV
4-4	Isómero 1: 2-(5-metil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 144**	**b**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,02 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 1,24 - 1,35 (m, 3 H), 1,48 - 2,42 (m, 14 H), 2,76 - 3,30 (m, 10 H), 3,38 (d, J = 19,8 Hz, 3 H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 6,38 (br. s., 1 H).	**I**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,59 min, inactivo ante UV

4-4	Isómero 2: 2-(5-metil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 144**	**b**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ1,03 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,22 - 1,36 (m, 3 H), 1,48 - 2,19 (m, 14 H), 2,20 – 2,45 (m, 3 H), 2,79 - 3,67 (m, 10 H), 4,13 (q, J = 6,7 Hz, 2 H), 6,58 (br. s., 1 H).	**I**	m/z 378 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,67 min, inactivo ante UV
4-5	Isómero 2: 2-(1-etil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 4-1 y 114**	**au**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,19 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,23 - 2,39 (m, 17 H), 2,63 - 3,04 (m, 3 H), 3,25 - 3,52 (m, 9 H), 4,11 (q, J = 7,2 Hz, 2 H).	**I**	m/z 392 $(M+H)^+$ (ES^+) a 3,91 min, inactivo ante UV

4-6	Isómero 2: 2-[2-oxo-1-(propan-2-il)-3,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**Ejemplo 4-1 y 156**	**au**	(400 MHz, CD_3OD) δ 1,14 (dd, J = 7,0, 5,2 Hz, 6 H), 1,21 - 1,74 (m, 8 H), 1,79 - 2,01 (m, 7 H), 2,08 - 2,22 (m, 3 H), 2,35 (ddd, J = 10,5, 6,6, 4,3 Hz, 1 H), 2,74 - 3,08 (m, 3 H), 3,10 - 3,23 (m, 1 H), 3,24 - 3,46 (m, 7 H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,78 (sept, J = 6,8 Hz, 1 H).	**E**	m/z 406 $(M+H)^+$ (ES^+) a 4,12 min, inactivo ante UV
4-7	Isómero 2: 2-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 132**	**a**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (td, J = 7,0, 3,9 Hz, 3 H), 1,66 – 1,76 (m, 4 H), 1,76 - 1,92 (m, 6 H), 1,92 - 2,12 (m, 4 H), 2,58 - 2,76 (m, 1 H), 2,91 (d, J = 10,2 Hz, 2 H), 3,17 - 3,31 (m, 4 H), 3,31 - 3,44 (m, 2 H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,14 - 4,29 (m, 3 H).	**B**	m/z 366 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,35 min, inactivo ante UV

4-8	Isómero 1: 2-[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 137**	**av**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (td, J = 7,0, 3,1 Hz, 3 H), 1,58 – 1,74 (m, 4 H), 1,74 - 2,01 (m, 8 H), 2,02 - 2,21 (m, 2 H), 2,52 - 2,78 (m, 1 H), 2,78 – 3,03 (m, 2 H), 3,10 - 3,41 (m, 8 H), 4,10 (q, J = 7,3 Hz, 2 H), 4,22 - 4,42 (m, 1 H), 4,67 – 4,82 (m, 1 H).	**E**	m/z 365 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,68 min, inactivo ante UV
4-8	Isómero 2: 2-[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 137**	**av**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,17 – 1,31 (m, 3H), 1,49 – 1,77 (m, 4H), 1,77 - 1,97 (m, 7H), 1,97 - 2,19 (m, 3H), 2,52 – 3,02 (m, 3H), 3,09 - 3,31 (m, 6H), 3,31 - 3,48 (m, 2H), 4,01 - 4,17 (m, 2H), 4,23 – 4,46 (m, 1H), 4,57 – 4,92 (m, 1H).	**E**	m/z 365 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,81 min, inactivo ante UV

4-9	Mezcla de diastereómeros: 2-[4-(5,5-dimetil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 149**	**av**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,96 - 1,12 (m, 5 H), 1,25 (td, J = 7,0, 3,9 Hz, 3 H), 1,46 - 1,96 (m, 8 H), 1,96 - 2,71 (m, 5 H), 2,79 - 3,00 (m, 5 H), 3,16 - 3,60 (m, 5 H), 4,03 - 4,19 (m, 2 H), 4,25 - 4,73 (m, 2 H).	**B**	m/z 393 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,67 min, inactivo ante UV
4-10	Isómero 2: 2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 276**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,50 (m, 8H), 1,54 - 1,67 (m, 4 H), 1,67 - 1,86 (m, 4 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 2,34 - 2,44 (m, 3 H), 2,50 - 2,62 (m, 2 H), 2,76 (d, J=11,7 Hz, 2 H), 3,10 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 3,19 - 3,26 (m, 3 H), 3,96 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 350 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,62 min, inactivo ante UV

4-11	Isómero 2: 2-[4-(morfolin-4-il]piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 272**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,23 - 1,37 (m, 2 H), 1,52 - 1,83 (m, 7 H), 1,92 - 2,12 (m, 3 H), 2,36 - 2,45 (m, 6 H), 2,52 - 2,57 (m, 2 H), 2,76 (d, J=10,2 Hz, 2 H), 3,13 - 3,26 (m, 3 H), 3,48 - 3,57 (m, 3 H), 3,98 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 352 $(M+H)^+$ (ES^+), a 2,70 min, inactivo ante UV
4-12	Isómero 2: 2-[4-(tiomorfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 268**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,39 (q, J=10,9 Hz, 2 H), 1,49 - 1,66 (m, 5 H), 1,66 - 1,85 (m, 5 H), 1,89 - 2,00 (m, 3 H), 2,22 (t, J=12,1 Hz, 2 H), 2,68 - 2,74 (m, 5 H), 2,78 (d, J=10,5 Hz, 2 H), 3,11 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 368 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,18 min, inactivo ante UV

	4-13	Isómero 2: 2-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 280**	**aw**	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 1,16 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,29 - 1,48 (m, 2 H), 1,57 - 1,91 (m, 9 H), 1,92 - 2,00 (m, 2 H), 2,37 - 2,49 (m, 4 H), 2,53 - 2,71 (m, 5 H), 2,74 - 2,86 (m, 2 H), 3,06 - 3,22 (m, 4 H), 3,99 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 386 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,64 min, inactivo ante UV
	4-14	Isómero 2: 2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 266**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 1,44 (m, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 4 H), 1,67 - 1,75 (m, 2 H), 1,75 - 2,01 (m, 8 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,51 - 2,63 (m, 5 H), 2,77 (d, J=11,7 Hz, 2 H), 3,11 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 3,24 (q, J=6,9 Hz, 2 H), 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 386 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,49 min, inactivo ante UV

4-15	Isómero 2: (2R)-1'-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]-1,4'-bipiperidino-2-carboxilato de metilo	**2 y 290**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,23 - 1,50 (m, 7 H), 1,57 - 1,67 (m, 5 H), 1,67 - 1,87 (m, 5 H), 1,95 (t, J=8,4 Hz, 2 H), 2,38 - 2,42 (m, 1 H), 2,70 - 2,94 (m, 3 H), 3,11 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 3,24 (q, J=6,8 Hz, 3 H), 3,42 - 3,45 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 3,97 (q, J=7,0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 408 $(M+H)^+$ (ES^+), a 3,86 min, inactivo ante UV
4-16	Isómero 2: 2-[(2R)-2-(metilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 223**	**ax**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,22 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 - 1,50 (m, 2H), 1,61 - 1,75 (m, 4H), 1,81 - 1,95 (m, 6H), 2,51 - 2,61 (m, 1H), 2,70 - 2,75 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,95 - 3,45 (m, 11H), 3,10 - 3,27 (m, 4H), 4,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,06 (br.s., 1H).	**M**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,69 min, inactivo ante UV

4-17	Isómero 2: 2-[(2R)-2-(dimetilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 283**	**aw**	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,13 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,29 - 1,41 (m, 2 H), 1,43 - 1,53 (m, 3 H), 1,53 - 1,66 (m, 5 H), 1,66 - 1,74 (m, 2 H), 1,74 - 1,87 (m, 3 H), 1,87 - 1,99 (m, 3 H), 2,41 - 2,45 (m, 3 H), 2,76 (s, 6 H), 3,10 (d, J=6,2 Hz, 4 H), 3,12 - 3,15 (m, 4 H), 3,97 (q, J=7.0 Hz, 2 H)	**E**	m/z 421 $(M+H)^+$ (ES^+), a 4,13 min, inactivo ante UV
4-18	Isómero 2: 2-[(2S)-2-(metilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 225**	**ax**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 - 1,50 (m, 2H), 1,61 - 1,75 (m, 4H), 1,81 - 1,95 (m, 6H), 2,51 - 2,61 (m, 1H), 2,70 - 2,75 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,95 - 3,45 (m, 11H), 3,10 - 3,27 (m, 4H), 4,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 7,22 (br.s., 1H).	**M**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+), a 1,67 min, inactivo ante UV

4-19	Isómero 2: 2-(1-propanoil-2,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**222, 229 y 230**	**y**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,10 - 1,15 (m, 3H), 1,22 - 1,25 (m, 3H), 1,34 - 1,54 (m, 4H), 1,55 - 1,68 (m, 4H), 1,70 - 1,80 (m, 3H), 1,81 - 1,90 (m, 4H), 1,98 - 2,20 (m, 6H), 2,27 - 2,40 (m, 2H), 2,42 - 3,10 (m, 3H), 3,22 - 3,34 (m, 2H), 3,34 - 3,45 (m, 2H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 4,53 - 4,64 (m, 1H).	**O**	m/z 406 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,48 min, inactivo ante UV
4-20	Isómero 2: 2-[1-(metilcarbamoil)-2,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**57 y 229**	**m**	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22-1,27 (m, 3H), 1,31 - 1,47 (m, 3H), 1,48 - 1,62 (m, 5H), 1,72 - 1,79 (m, 2H), 1.82 - 1.91 (m, 4H), 2,20 - 2,12 (m, 5H), 2.61-2,82 (m, 5H), 2,90 - 3,06 (m, 2H), 3,25 - 3,33 (m, 2H),33.4-3.44(m,2 H), 3,48 - 3,64 (m, 1H), 3,88 - 4,00 (m, 1H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 4.37(br.s., 1H).	**O**	m/z 407 $(M+H)^+$ (ES+), a 4,29 min, inactivo ante UV

5-1	Isómero 2: 2-[4-(2-oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2, 214 y 322**	**ay**	(400 MHz, CD3OD) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,52 - 1,79 (m, 10 H), 1,80 - 1,99 (m, 6 H), 2,04 - 2,17 (m, 2 H), 2,48 - 2,61 (m, 2 H), 2,72 - 2,88 (m, 1 H), 2,96 (d, J = 11,7 Hz, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 3,33 - 3,46 (m, 4 H), 4,09 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,40 (tt, J = 12,01, 4,20 Hz, 1 H)	**E**	m/z 378 (M+H)+ (ES+), a 2,85 min, inactivo ante UV
5-2	Isómero 2: 2-{4-[2-(metoxicarbonil)azepan-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo	**2 y 190**	**as**	(400 MHz, CDCl3) δ 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,28 - 2,14 (m, 20 H), 2,46 - 2,70 (m, 2 H), 2,73 - 2,92 (m, 3 H), 2,94 - 3,05 (m, 1 H), 3,21 - 3,46 (m, 4 H), 3,52 - 3,61 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,06 - 4,16 (m, 2 H)	**B**	m/z 422 $(M+H)^+$ (ES+), a 5,54 min, activo ante UV

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

EJEMPLO A

Ensayos Fosfo-ERK1/2

Se llevaron a cabo ensayos funcionales mediante el ensayo fosfo-ERK1/2 Alphascreen Surefire (Crouch y Osmond, Comb. Chem. High Throughput Screen, 2008). La fosforilación ERK1/2 es una consecuencia ulterior de la activación del receptor acoplado a las proteínas Gq/11 y Gi/o, lo que la hace ampliamente adecuada para la evaluación de los receptores M_1,M_3 (acoplados a Gq/11) y M_2, M_4 (acoplados a Gi/o), en lugar de utilizar diferentes formatos de ensayos para diferentes subtipos de receptores. Las células CHO que expresan, de forma estable, el receptor muscarínico humano M_1, M_2, M_3 o M_4 se colocaron el placas (25 mil/pocillo) en placas de cultivo de tejido de 96 pocillos en MEM-alfa + FBS dializado al 10 %. Una vez adheridas, las células fueron privadas del suero durante la noche. Se llevó a cabo la estimulación del agonista mediante la adición de 5 µL de agonista a las células durante 5 min (37 ºC). Se retiró el medio y se agregaron 50 µL de amortiguador de lisis. Luego de 15 min, una muestra de 4 µL se transfirió a una placa de 384

pocillos y se agregaron 7 µL de mezcla de detección. Las placas se incubaron durante 2 h con agitación suave en la oscuridad y luego se leyeron en un lector de placas PHERAstar.

Se calcularon las cifras de pEC_{50} y $E_{máx}$ a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor.

Los resultados se establecen en la Tabla 4 más adelante.

Para cada ejemplo existen dos diastereómeros que se separaron, a menos que se establezca lo contrario, y se asignaron en función de su tiempo de retención en la traza analítica de LCMS. En la mayoría de los ejemplos, el isómero 1 no se encuentra activo. Los datos analíticos para los isómeros activos se establecen en la Tabla 3. Los datos para varios compuestos débilmente activos se incluyen en la Tabla 4 para remarcar la preferencia de estereoquímica absoluta.

Tabla 4				
	Actividad muscarínica			
Ejemplo n.º	**pEC_{50} de M_1 (% Emáx cf. ACh)**	**pEC_{50} de M_2 (% Emáx cf. ACh)**	**pEC_{50} de M_3 (% $E_{máx}$ cf. ACh)**	**pEC_{50} de M_4 (% Emáx cf. ACh)**
ACh	8,3 (102)	7,8 (105)	8,1 (115)	8,1 (110)
Isómero 2 de 1-1	7,2 (121)	< 4,7 (20)	< 4,7(26)	8,1 (112)
Isómero 2 de 1-2	6,6 (93)	< 4,7 (6)	< 4,7 (4)	7,6 (100)
Isómero 2 de 1-3	6,3 (30)	NT	NT	6,7(41)
Isómero 2 de 1-4	6,0 (55)	NT	NT	6,6 (67)
Isómero 2 de 1-5	6,9 (94)	< 4,7 (19)	< 4,7 (2)	7,7(81)
Isómero 2 de 1-6	5,9 (128)	< 4,7 (57)	*7,2 (38)	7,2(71)
Isómero 2 de 1-7	6,8 (97)	< 4,7 (15)	< 4,7(22)	7,6 (97)
Isómero 2 de 1-8	6,5 (76)	< 4,7 (34)	< 4,7 (0)	7,8 (98)
Isómero 2 de 1-9	< 4,7 (57)	NT	NT	6,1 (48)
Isómero 2 de 1-10	5,3 (62)	NT	NT	6,6 (106)
Isómero 2 de 1-11	5,8 (98)	NT	NT	6,6 (85)
Isómero 2 de 1-12	6,0 (85)	< 4,7 (11)	< 4,7(15)	6,9 (128)
Isómero 2 de 1-13	5,8 (61)	NT	NT	6,4 (86)
Isómero 2 de 1-14	6,2 (66)	< 4,7 (27)	< 4,7 (5)	7,3 (99)
Isómero 2 de 1-15	7,0 (70)	< 4,7 (4)	< 4,7 (6)	NT
Isómero 2 de 1-16	5,8 (80)	*5,1 (34)	< 4,7 (1)	6,8 (82)
Isómero 2 de 1-17	6,2 (53)	< 4,7 (14)	< 4,7 (0)	7,2 (90)
Isómero 2 de 1-18	6,9 (65)	< 4,7 (3)	< 4,7(56)	7,3 (89)
Isómero 2 de 1-19	6,1 (83)	NT	NT	*5,1 (48)
Mezcla de diastereómeros de 1-20	< 4,7 (62)	NT	NT	6,0 (56)
Isómero 2 de 1-21	< 4,7(11)	< 4,7 (8)	< 4,7 (0)	7,4 (79)
Isómero 2 de 1-22	6,7 (47)	NT	NT	< 4,7 (20)
Isómero 2 de 1-23	6,4 (55)	< 4,7 (7)	< 4,7 (9)	7,5 (105)
Isómero 2 de 1-24	6,6 (102)	*5,2 (32)	< 4,7 (0)	7,6 (78)

Isómero 2 de 1-25	7,3 (110)	< 4,7 (15)	< 4,7(13)	8,4 (128)
Isómero 2 de 1-26	5,6 (46)	< 4,7 (99)	6,1 (53)	6,7 (76)
Isómero 2 de 1-27	6,0 (27)	NT	NT	6,4 (41)
Isómero 2 de 1-28	5,7 (57)	NT	NT	6,3 (60)
Isómero 2 de 1-29	6,1 (44)	NT	NT	6,9 (36)
Isómero 2 de 1-30	6,5 (37)	< 4,7 (9)	< 4,7 (5)	7,9 (101)
Isómero 2 de 1-31	5,6 (34)	NT	NT	7,0 (40)
Isómero 2 de 1-32	7,1 (113)	< 4,7 (56)	< 4,7(16)	8,2 (126)
Isómero 2 de 1-33	7,6 (11)	4,7 (49)	< 4,7 (7)	8,4 (118)
Isómero 1 de 1-34	6,3 (49)	< 4,7 (10)	< 4,7 (0)	6,8 (48)
Isómero 2 de 1-34	8,1 (130)	< 4,7 (43)	< 4,7 (0)	8,6 (117)
Isómero 2 de 1-35	6,4 (80)	NT	NT	6,7(61)
Isómero 2 de 1-36	5,3 (73)	NT	NT	6,6 (47)
Isómero 2 de 1-37	5,6 (78)	NT	NT	6,3 (126)
Isómero 2 de 1-38	7,0 (31)	< 4,7 (14)	< 4,7(19)	6,1 (98)
Isómero 2 de 1-39	6,0 (49)	NT	NT	6,4 (97)
Isómero 2 de 1-40	< 4,7(904)	NT	NT	6,8 (50)
Isómero 2 de 1-41	6,0 (52)	NT	NT	6,6 (35)
Isómero 2 de 1-42	7,4 (123)	6,5 (27)	< 4,7(16)	8,2 (76)
Isómero 2 de 1-43	6,8 (32)	< 4,7 (7)	< 4,7 (8)	7,5 (61)
Isómero 2 de 1-44	7,1 (126)	< 4,7 (80)	< 4,7 (7)	8,2 (126)
Isómero 2 de 1-45	6,5 (80)	5,8 (56)	< 4,7	7,7 (80)
Isómero 2 de 1-46	< 4,7 (35)	NT	NT	6,7 (63)
Isómero 2 de 1-47	< 4,7 (7)	4,7 (82)	< 4,7 (19)	7,8(81)
Isómero 2 de 1-48	< 4,7 (63)	NT	NT	6,2 (68)
Isómero 2 de 1-49	5,2 (71)	< 4,7 (21)	< 4,7 (9)	7,1 (92)
Isómero 2 de 1-50	8,1 (124)	< 4,7 (20)	< 4,7 (8)	8,7 (122)
Isómero 2 de 1-51	5,9 (74)	NT	NT	6,8 (106)
Isómero 2 de 1-52	6,8 (102)	< 4,7 (15)	< 4,7(20)	7,8 (106)
Isómero 2 de 1-53	5,3 (38)	NT	NT	5,9 (80)
Isómero 2 de 1-54	< 4,7 (51)	NT	NT	6,1 (74)

Isómero 2 de 1-55	5,3 (40)	NT	NT	6,3 (64)
Isómero 2 de 1-56	6,0 (30)	< 4,7 (0)	< 4,7 (3)	6,9 (89)
Isómero 2 de 1-57	5,7 (63)	< 4,7 (7)	< 4,7 (7)	6,9 (69)
Isómero 2 de 1-58	6,1 (55)	< 4,7 (13)	< 4,7 (2)	7,5 (93)
Isómero 2 de 1-59	6,4 (38)	NT	NT	7,0 (76)
Isómero 2 de 1-60	6,5 (82)	NT	NT	7,4 (88)
Isómero 2 de 1-61	6,5 (66)	< 4,7 (1)	< 4,7 (2)	7,6 (97)
Isómero 2 de 1-62	5,9 (73)	NT	NT	< 4,7 (10)
Isómero 2 de 1-63	< 4,7 (82)	NT	NT	6,0 (24)
Isómero 2 de 1-64	5,3 (40)	NT	NT	6,5 (78)
Isómero 2 de 1-65	< 4,7	NT	NT	6,6 (73)
Isómero 2 de 1-66	< 4,7 (14)	NT	NT	6,6 (32)
Isómero 2 de 1-67	5,5 (37)	NT	NT	6,5 (75)
Isómero 2 de 1-68	7,1 (91)	NT	NT	8,2 (98)
Isómero 2 de 1-69	7,1 (99)	NT	NT	8,3 (104)
Isómero 2 de 1-70	7,1 (92)	NT	NT	8,3 (101)
Isómero 2 de 1-71	< 4,7 (6)	NT	NT	7,0 (69)
Isómero 2 de 1-72	< 4,7	NT	NT	6,8 (69)
Isómero 2 de 1-73	< 4,7 (11)	NT	NT	6,9 (72)
Isómero 2 de 2-1	< 4,7 (6)	< 4,7	< 4,7	6,5 (63)
Isómero 2 de 2-2	6,1 (39)	< 4,7 (53)	< 4,7(16)	7,2 (79)
Isómero 2 de 2-3	*5,0 (32)	< 4,7 (14)	< 4,7 (4)	7,3 (89)
Isómero 2 de 2-4	6,5 (102)	< 4,7 (2)	< 4,7 (3)	7,3 (110)
Isómero 2 de 2-5	*5,2 (34)	NT	NT	6,8 (66)
Isómero 2 de 2-6	5,5 (57)	< 4,7 (30)	< 4,7(16)	7,8 (132)
Isómero 2 de 2-7	6,1 (41)	< 4,7 (13)	*5,1 (27)	7,9 (100)
Isómero 2 de 2-8	6,2 (36)	< 4,7 (3)	< 4,7 (4)	7,8 (86)
Isómero 2 de 2-9	6,0 (43)	< 4,7 (4)	< 4,7 (6)	8,0 (104)

Isómero 2 de 2-10	< 4,7(19)	NT	NT	6,7 (50)
Isómero 2 de 2-11	*4,7 (39)	< 4,7 (7)	< 4,7 (7)	7,6 (100)
Isómero 2 de 2-12	< 4,7 (9)	< 4,7 (9)	< 4,7 (6)	8,0 (57)
Isómero 2 de 2-13	*5,0 (69)	< 4,7 (7)	< 4,7 (24)	6,8 (57)
Isómero 2 de 2-14	< 4,7 (43)	< 4,7 (3)	< 4,7 (7)	7,8 (91)
Isómero 2 de 2-15	6,4 (72)	< 4,7 (9)	< 4,7 (9)	7,8 (111)
Isómero 2 de 2-16	6,6 (41)	< 4,7 (53)	< 4,7 (7)	8,2 (114)
Isómero 2 de 2-17	6,7 (72)	< 4,7 (5)	< 4,7 (4)	8,5 (116)
Isómero 2 de 2-18	< 4,7 (8)	< 4,7 (1)	< 4,7 (4)	7,1 (56)
Isómero 2 de 2-19	6,2 (44)	< 4,7 (3)	< 4,7 (10)	8,1 (113)
Isómero 2 de 2-20	< 4,7 (24)	< 4,7 (1)	< 4,7 (6)	7,5 (106)
Isómero 2 de 2-21	6,2 (46)	< 4,7 (4)	< 4,7 (2)	8,1 (113)
Isómero 2 de 2-22	< 4,7 (7)	NT	NT	6,5 (31)
Isómero 2 de 2-23	5,9 (65)	< 4,7 (3)	< 4,7 (9)	7,3 (104)
Isómero 2 de 2-24	6,2 (37)	< 4,7 (5)	< 4,7 (9)	7,7 (121)
Isómero 2 de 2-25	6,2 (74)	< 4,7 (6)	< 4,7 (2)	8,0 (86)
Isómero 2 de 2-26	*7,9 (92)	< 4,7 (66)	< 4,7 (4)	8,2 (99)
Isómero 2 de 2-27	*7,5 (24)	< 4,7 (0,4)	< 4,7	8,0 (73)
Isómero 2 de 2-28	< 4,7 (7)	< 4,7 (3)	< 4,7 (5)	7,6 (63)
Isómero 2 de 2-29	6,3 (60)	< 4,7 (5)	< 4,7(13)	7,8 (110)
Isómero 2 de 2-30	6,3 (34)	< 4,7 (52)	< 4,7(13)	7,8 (97)
Isómero 2 de 2-31	6,9 (93)	< 4,7 (7)	< 4,7 (7)	8,5 (108)
Isómero 2 de 2-32	5,6 (69)	< 4,7 (52)	< 4,7(11)	7,9 (110)
Isómero 1 de 2-33	6,4 (86)	< 4,7 (8)	< 4,7 (3)	< 4,7 (109)
Isómero 2 de 2-33	4,7 (4)	< 4,7 (5)	< 4,7 (5)	7,7 (65)
Isómero 1 de 2-34	5,7 (74)	< 4,7 (16)	< 4,7 (8)	7,6 (89)
Isómero 2 de 2-34	5,5 (56)	< 4,7 (3)	< 4,7(39)	6,6 (58)
Isómero 2 de 2-35	6,4 (108)	< 4,7 (1)	< 4,7 (4)	7,8 (92)
Isómero 2 de 2-36	6,8 (89)	< 4,7 (3)	< 4,7 (5)	8,2 (113)

Isómero 2 de 2-36	6,8 (89)	< 4,7 (3)	< 4,7 (5)	8,2 (113)
Isómero 2 de 2-37	5,5 (106)	< 4,7 (33)	< 4,7 (58)	7,7 (83)
Isómero 2 de 2-38	6,8 (110)	< 4,7 (1)	< 4,7 (2)	8,3 (115)
Isómero 2 de 2-39	5,6 (41)	< 4,7 (1)	< 4,7 (1)	7,8 (76)
Isómero 2 de 2-40	6,1 (78)	< 4,7 (2)	< 4,7 (1)	7,5 (90)
Isómero 2 de 2-41	5,6 (36)	NT	NT	7,0(91)
Isómero 2 de 2-43	*5,5 (19)	< 4,7 (4)	< 4,7 (5)	7,3 (47)
Isómero 2 de 2-44	6,5 (71)	< 4,7 (4)	< 4,7 (8)	8,3 (100)
Isómero 2 de 2-45	6,6 (67)	< 4,7 (5)	< 4,7 (5)	8,3 (111)
Isómero 2 de 2-46	*5,8 (32)	< 4,7 (5)	< 4,7 (8)	7,8 (85)
Isómero 2 de 2-47	5,2 (45)	NT	NT	6,0 (63)
Isómero 2 de 2-48	6,5 (34)	< 4,7 (3)	< 4,7 (5)	8,0 (81)
Isómero 2 de 2-50	6,6 (63)	< 4,7 (4)	< 4,7 (2)	7,6 (73)
Isómero 2 de 2-51	< 4,7 (237)	< 4,7 (1)	< 4,7 (3)	7,2 (53)
Isómero 2 de 2-52	6,2 (49)	< 4,7 (4)	< 4,7 (4)	7,7 (85)
Isómero 2 de 2-53	7,1 (109)	< 4,7 (10)	*5,2 (21)	8,1 (126)
Isómero 1 de 2-54	< 4,7 (1)	< 4,7 (50)	< 4,7 (0)	7,8 (45)
Isómero 2 de 2-54	7,3 (86)	< 4,7 (8)	< 4,7 (23)	8,9 (134)
Isómero 1 de 2-55	< 4,7 (15)	NT	NT	6,8 (67)
Isómero 2 de 2-55	< 4,7 (7)	< 4,7 (22)	< 4,7	7,6 (52)
Isómero 2 de 2-56	6,2 (96)	< 4,7 (8)	< 4,7 (0)	8,3 (134)
Isómero 2 de 2-57	< 4,7(16)	< 4,7 (25)	< 4,7 (4)	7,5 (117)
Isómero 2 de 2-58	6,0 (66)	< 4,7 (45)	< 4,7 (9)	7,5 (156)
Isómero 2 de 2-59	*5,5 (28)	< 4,7 (11)	< 4,7 (7)	6,6 (67)
Isómero 2 de 2-61	< 4,7 (10)	NT	NT	6,3 (40)
Isómero 2 de 2-62	< 4,7 (20)	< 4,7 (6)	< 4,7 (8)	7,8 (65)
Isómero 2 de 2-63	6,6 (34)	< 4,7 (0)	< 4,7 (4)	7,2 (60)
Isómero 2 de 2-64	< 4,7(12)	< 4,7 (6)	< 4,7 (8)	8,5 (41)
Isómero 2 de 2-65	6,8 (60)	< 4,7 (1)	< 4,7 (1)	8,1 (107)

Isómero 2 de 2-66	7,4 (96)	< 4,7 (18)	< 4,7 (8)	8,9 (115)
Isómero 2 de 2-67	< 4,7(19)	< 4,7 (67)	< 4,7 (1)	7,7 (79)
Isómero 2 de 2-68	6,0 (32)	< 4,7 (4)	< 4,7 (6)	7,2 (73)
Isómero 2 de 2-69	6,4 (87)	< 4,7 (3)	< 4,7 (2)	7,9 (110)
Isómero 1 de 2-70	5,4 (37)	NT	NT	6,8 (52)
Isómero 2 de 2-70	5,8 (93)	< 4,7 (1)	< 4,7 (3)	7,5 (111)
Isómero 2 de 2-71	5,3 (39)	NT	NT	6,9 (56)
Isómero 2 de 2-72	6,1 (30)	< 4,7 (13)	< 4,7(10)	7,1 (52)
Isómero 2 de 2-73	< 4,7 (14)	NT	NT	6,5 (43)
Isómero 2 de 2-74	< 4,7(18)	< 4,7 (16)	< 4,7 (8)	7,1 (54)
Isómero 2 de 2-75	6,5 (80)	< 4,7 (6)	< 4,7 (4)	8,6 (109)
Isómero 2 de 1-76	6,9 (82)	< 4,7 (10)	< 4,7(35)	7,4 (114)
Isómero 2 de 2-76	7,3 (88)	< 4,7 (16)	< 4,7(14)	7,9 (107)
Isómero 2 de 2-77	6,6 (51)	< 4,7 (14)	< 4,7(47)	8,2 (105)
Isómero 2 de 2-78	< 4,7 (11)	4,9 (27)	< 4,7 (5)	6,9 (49)
Isómero 2 de 2-79	6,3 (37)	< 4,7 (2)	< 4,7 (19)	7,5 (70)
Isómero 2 de 2-80	6,9 (98)	< 4,7 (16)	< 4,7(18)	7,7 (107)
Isómero 2 de 2-81	< 4,7(12)	NT	NT	7,2 (33)
Isómero 2 de 2-82	6,3 (52)	< 4,7 (1)	< 4,7 (0)	7,7 (70)
Isómero 2 de 2-83	5,4 (55)	NT	NT	8,0 (100)
Isómero 2 de 2-84	6,6 (36)	<4,7	< 4,7	7,7 (82)
Isómero 2 de 2-85	5,6 (66)	NT	NT	< 4,7 (3)
Isómero 2 de 2-87	6,4 (46)	< 4,7 (54)	< 4,7 (3)	7,8 (100)
Isómero 2 de 2-88	6,5 (25)	< 4,7 (80)	< 4,7 (5)	7,4 (44)
Isómero 2 de 2-89	5,2 (37)	< 4,7 (68)	< 4,7 (8)	6,7 (102)
Isómero 2 de 2-90	6,8 (54)	< 4,7 (4)	< 4,7 (1)	7,9 (53)
Isómero 2 de 2-91	6,3 (40)	< 4,7 (12)	< 4,7(10)	7,1 (67)
Isómero 2 de 2-92	5,5 (50)	< 4,7 (2)	< 4,7 (5)	7,5 (82)
Isómero 2 de 2-93	< 4,7 (7)	NT	NT	< 4,7 (3)
Isómero 2 de 2-94	< 4,7 (7)	NT	NT	5,17 (80)
Isómero 2 de 2-95	< 4,7(19)	< 4,7 (16)	< 4,7 (9)	7,2 (49)
Isómero 2 de 2-96	< 4,7 (2)	< 4,7 (1)	< 4,7 (5)	6,9 (63)

Isómero 2 de 2-97	< 4,7 (5)	< 4,7 (3)	< 4,7 (3)	7,4 (37)
Isómero 2 de 2-98	< 4,7 (10)	NT	NT	6,9 (45)
Isómero 2 de 2-99	< 4,7 (18)	NT	NT	6,8 (54)
Isómero 2 de 2-100	< 4,7 (16)	< 4,7 (4)	< 4,7 (5)	6,7 (55)
Isómero 2 de 2-101	5,0 (70)	NT	NT	6,2 (98)
Isómero 2 de 2-102	5,3 (23)	< 4,7 (1)	< 4,7(11)	6,5 (45)
Isómero 2 de 2-103	6,7 (26)	< 4,7 (4)	< 4,7 (3)	7,7 (100)
Isómero 2 de 2-104	7,1 (102)	< 4,7 (8)	< 4,7 (8)	7,8 (111)
Isómero 2 de 2-105	< 4,7 (26)	NT	NT	6,7 (38)
Isómero 2 de 2-106	6,9 (97)	< 4,7 (10)	< 4,7 (5)	7,7 (102)
Isómero 2 de 2-107	7,2 (87)	< 4,7 (5)	< 4,7 (46)	8,2 (92)
Isómero 2 de 2-109	6,4 (50)	< 4,7 (9)	5,0 (26)	7,8(91)
Isómero 2 de 4-109	6,5 (42)	< 4,7 (15)	< 4,7 (9)	7,7 (82)
Isómero 2 de 2-111	6,3 (31)	< 4,7 (1)	< 4,7 (0)	7,5 (62)
Isómero 2 de 2-112	< 4,7 (7)	NT	NT	6,6 (63)
Isómero 2 de 2-113	6,9 (100)	NT	NT	7,8 (113)
Isómero 2 de 2-114	6,9 (103)	NT	NT	8,1 (114)
Isómero 2 de 2-115	6,7 (68)	NT	NT	7,6 (78)
Isómero 2 de 2-116	7,2 (109)	NT	NT	8,2 (103)
Isómero 2 de 2-117	5,2 (99)	< 4,7 (4)	< 4,7 (7)	7,2 (96)
Isómero 2 de 2-118	< 4,7 (33)	NT	NT	6,9 (84)
Isómero 2 de 2-119	5,6 (85)	NT	NT	6,9 (84)
Isómero 2 de 2-120	6,4 (96)	NT	NT	6,5 (87)
Isómero 2 de 2-121	6,0 (31)	NT	NT	6,7 (60)
Isómero 2 de 2-122	6,0 (59)	NT	NT	6,8 (60)
Isómero 2 de 2-123	6,5 (114)	< 4,7 (8)	< 4,7 (29)	6,5 (93)
Isómero 2 de 2-124	6,2 (45)	< 4,7 (2)	< 4,7 (0)	7,1 (77)
Isómero 2 de 2-125	5,4 (32)	NT	NT	6,5(81)

Isómero 2 de 2-126	< 4,7 (15)	NT	NT	7,1 (60)
Isómero 2 de 2-127	< 4,7 (11)	NT	NT	8,0 (72)
Isómero 2 de 2-128	5,0 (89)	NT	NT	5,8 (104)
Isómero 2 de 2-129	< 4,7 (12)	NT	NT	7,0 (55)
Isómero 2 de 1-130	6,5(42)	NT	NT	7,9 (20)
Isómero 2 de 2-130	< 4,7 (11)	NT	NT	7,2 (66)
Isómero 2 de 2-131	6,3 (61)	NT	NT	6,8 (108)
Isómero 2 de 2-132	< 4,7 (18)	NT	NT	7,9 (72)
Isómero 2 de 1-133	< 4,7 (37)	NT	NT	8,0 (70)
Isómero 2 de 2-133	7,1 (69)	NT	NT	9,2 (118)
Isómero 2 de 2-134	< 4,7 (18)	NT	NT	7,2 (95)
Isómero 2 de 2-135	< 4,7 (15)	NT	NT	7,9 (90)
Isómero 2 de 2-136	6,2 (105)	NT	NT	7,9(110)
Isómero 2 de 2-137	6,0(78)	NT	NT	7,4 (111)
Isómero 2 de 2-138	< 4,7 (17)	NT	NT	7,4 (44)
Isómero 1 de 3-2	7,5 (97)	< 4,7 (7)	< 4,7 (0)	8,2 (115)
Isómero 2 de 3-3	7,6 (81)	*5,0 (50)	< 4,7 (56)	8,2 (106)
Isómero 2 de 3-5	< 4,7 (20)	< 4,7 (65)	< 4,7 (11)	7,8 (80)
Isómero 2 de 3-6	< 4,7 (74)	< 4,7 (0)	< 4,7 (4)	7,4 (58)

Isómero 2 de 3-7	< 4,7 (40)	NT	NT	7,0 (39)
Isómero 2 de 3-8	< 4,7 (19)	< 4,7 (2)	< 4,7 (0)	7,6 (54)
Isómero 2 de 3-9	6,6 (103)	< 4,7 (2)	< 4,7 (4)	7,6 (96)
Isómero 1 de 3-10	5,9 (42)	< 4,7 (3)	< 4,7 (5)	7,1 (71)
Isómero 2 de 3-10	8,0 (90)	7,0 (96)	< 4,7 (0)	8,9 (103)
Isómero 2 de 3-11	7,4 (36)	NT	NT	7,6 (58)
Isómero 2 de 3-12	6,6 (34)	< 4,7 (2)	< 4,7 (5)	8,4 (110)
Isómero 2 de 3-13	7,9 (97)	< 4,7 (2)	< 4,7 (1)	7,9 (82)
Isómero 1 de 3-14	5,5 (65)	NT	NT	6,3 (65)
Isómero 2 de 3-14	5,5 (29)	NT	NT	6,6 (75)
Isómero 2 de 3-15	6,6 (60)	NT	NT	7,4 (36)
Isómero 2 de 3-16	5,1 (39)	NT	NT	5,6 (47)
Isómero 2 de 4-1	< 4,7 (10)	NT	NT	7,16 (47)
Isómero 4 de 4-1	6,4 (58)	< 4,7 (3)	< 4,7 (5)	7,3 (68)
Isómero 4 de 4-2	6,1 (94)	NT	NT	7,1 (42)
Isómero 2 de 4-3	6,8 (103)	< 4,7 (9)	< 4,7 (4)	7,9 (88)
Isómero 2 de 4-4	7,5 (97)	< 4,7 (19)	< 4,7 (21)	8,3 (73)
Isómero 2 de 4-5	6,3 (52)	< 4,7 (9)	< 4,7 (9)	7,8 (60)
Isómero 2 de 4-6	6,9 (66)	< 4,7 (75)	< 4,7 (9)	7,3 (77)
Isómero 2 de 4-7	5,4 (73)	< 4,7 (1)	< 4,7 (10)	6,6 (67)
Isómero 1 de 4-8	6,3 (42)	< 4,7 (3)	< 4,7 (8)	7,2 (74)
Isómero 2 de 4-10	< 4,7 (7)	NT	NT	6,6 (31)
Isómero 2 de 4-11	< 4,7 (54)	NT	NT	6,7 (55)

Isómero 2 de 4-12	< 4,7 (19)	< 4,7 (7)	< 4,7 (14)	7,4 (32)
Isómero 2 de 4-13	6,2 (51)	< 4,7 (10)	<4,7 (13)	7,0 (59)
Isómero 2 de 4-14	6,7 (28)	< 4,7 (55)	< 4,7 (0)	7,7 (48)
Isómero 2 de 4-15	6,6 (82)	< 4,7 (7)	< 4,7 (13)	7,2 (113)
Isómero 2 de 4-16	6,0 (94)	NT	NT	6,8 (105)
Isómero 2 de 4-17	< 4,7 (27)	NT	NT	6,6 (106)
Isómero 2 de 4-18	5,5 (76)	NT	NT	6,2 (79)
Isómero 2 de 4-19	< 4,7 (7)	NT	NT	6,6 (38)
Isómero 2 de 4-20	< 4,7 (11)	NT	NT	6,8 (34)
Isómero 2 de 5-2	6,0 (58)	< 4,7 (5)	< 4,7 (4)	7,3 (96)

* - resultados variables, NT - No evaluado

EJEMPLO B

Evitación pasiva

Se llevaron a cabo estudios como se describió previamente por Foley et ál., (2004) *Neuropsychopharmacology*. En la tarea de evitación pasiva la administración de escopolamina (1 mg/kg, i.p.) a 6 horas seguida por el entrenamiento volvió amnésicos a los animales del paradigma. Se examinó un intervalo de dosis de 3, 10 y 30 mg/kg (po) de base libre, administrado 90

minutos antes del período de entrenamiento mediante sonda oral.

Se descubrió que el Isómero 2 del Ejemplo 1-33 revierte la amnesia inducida por escopolamina del paradigma en una forma dependiente de la dosis, con un ED_{50} aproximado de ca. 10 mg/kg (po). El efecto de 30 mg/kg fue similar al producido por el inhibidor de colinesterasa donepezil (0,1 mg/kg, ip) que funcionó como un control positivo (Figura 1).

EJEMPLO C

Efecto de un compuesto de prueba nueva y xanomelina en hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas

El objetivo del estudio es examinar el efecto de un compuesto de prueba nuevo en la hiperactividad inducida por d-anfetamina en ratas. La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial compleja que no puede representarse totalmente mediante un procedimiento experimental único. El comportamiento similar al antipsicótico se evaluó en ratas mediante la inhibición de la hiperactividad (o hiperlocomoción) provocada por la d-anfetamina. Este procedimiento es sensible a los antagonistas del receptor de

dopamina relevantes desde el punto de vista clínico y es, por lo tanto, considerado adecuado para la comparación de agonistas muscarínicas que influencias la señalización dopaminérgica. Se empleó una dosis de xanomelina, que según se observó previamente, reduce, de forma significativa, la hiperactivadad inducida por d-anfetamina, como un control positivo. Los análisis estadísticos implicaron típicamente el análisis de covarianza de tres vías o la regresión robusta con el tratamiento, día y gradilla como factores y actividad durante los 30 minutos previos al tratamiento como una covarianza, seguido por las evaluaciones de comparación múltiples adecuadas. Se consideró un valor P de < 0,05 estadísticamente significativo y se marcó, por consiguiente, en todas las figuras posteriores.

Se muestran los datos del Isómero 2 del Ejemplo 1-21, Isómero 2 del 1-33, Isómero 2 del 2-7 y el Isómero 2 del 2-17 en la Figura 2.

Ejemplo D

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

(i) Formulación de las tabletas

Una composición de tableta que contiene un compuesto de la fórmula (1), (1a) o (1b) se preparó mediante la mezcla de 50 mg del compuesto con 197 mg de lactosa (BP) como diluyente y estereato de magnesio 3 mg como un lubricante y que se comprimió en forma de tableta en una forma conocida.

(ii) Formulación de las cápsulas

Una formulación de cápsula se preparó mediante la mezcla de 100 mg de un compuesto de fórmula (1), (1a) o (1b) con lactosa 100 mg y, opcionalmente, 1 % en peso de estereato de magnesio y se llenó las cápsulas de gelatina dura opacas estándar con la mezcla resultante.

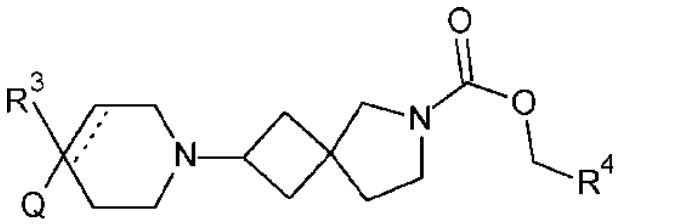
Equivalentes

Los ejemplos anteriores se presentaron con el fin de ilustrar la invención y no deben interpretarse como que limitan el alcance de la invención. Será rápidamente evidente que varias modificaciones y alteraciones pueden realizarse a las modalidades específicas de la invención descritas anteriormente e ilustradas en los ejemplos sin alejarse de los principios subyacentes de la invención. Se pretende que

todas dichas modificaciones y alteraciones estén comprendidas en la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (1b):



(1b)

o una sal de este, donde

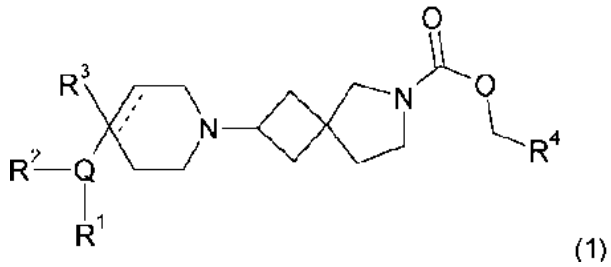
Q es un anillo heterocíclico de cinco, seis o siete miembros opcionalmente sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S;

R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-9} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno, dos o tres, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este;

R^4 es un hidrógeno o grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor y

donde uno o dos, pero no todos, de los átomos de carbono del grupo de hidrocarburo pueden opcionalmente ser sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos; y la línea punteada indica un segundo enlace carbono-carbono opcional, siempre que cuando se proporciona un segundo enlace carbono-carbono, R^3 no está presente.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 representada por la fórmula 1



(1)

o una sal de este, donde

Q es un anillo heterocíclico monocíclico de cinco o seis miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 miembros del anillo del heteroátomo seleccionados de N, O y S;

R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente

sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

R^2 se selecciona de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxi; metoxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6}; o R^1 y R^2 pueden unirse para formar un anillo aromático fusionado de 6 miembros;

R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; amino; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-9} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno, dos o tres, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo puede ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este;

R^4 es un hidrógeno o un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con una a seis

átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituido por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este;

R^5, R^6 y R^7 son iguales o diferentes y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; o un grupo de fórmula $CH_2N(R^a)COOR^b$;

R^a se selecciona de hidrógeno y un grupo hidrógeno C_{1-4} no aromático.

R^b es un grupo hidrocarburo C_{1-4} no aromático que es opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de flúor; cloro; bromo; ciano; hidroxi; metoxi; amino; o un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; y la línea punteada indica un segundo enlace carbono-carbono opcional, siempre que cuando exista un segundo enlace carbono-carbono, entonces R^3 no esté presente.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde Q es un anillo heterocíclico aromático.

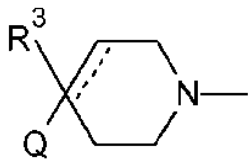
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde Q es un anillo heterocíclico aromático que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde Q es (i) un anillo imidazol o (ii) un anillo pirazol.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde Q es (i) un anillo piperidin-2-ona o (ii) un anillo pirrolidina.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Q es un anillo heterocíclico insaturado de 5, 6 o 7 miembros.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde el resto:



se selecciona de los grupos AAA a ACB, BAA a BCZ, CAA a CBX, DAA a DBG o EAB a EAB.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 7, donde Q es bicílico o se encuentra sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de (L)-R^{10}, (L)-R^{11} y (L)-R^{12}, donde L es un enlace o un grupo CH_2; R^{10}, R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^{15}; $NR^{15}R^{16}$; COR^{15}; CSR^{15}; $COOR^{15}$; $COSR^{15}$; $OCOR^{15}$; $NR^{17}COR^{15}$; $CONR^{15}R^{16}$; $CSNR^{15}R^{16}$; $NR^{17}CONR^{15}R^{16}$; $R^{17}COOR^{15}$; $OCONR^{15}R^{16}$; SR^{15}; SOR^{15} y SO_2R^{15}; un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de este; y un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido se seleccionan de un grupo R^8 que consiste en hidrógeno; flúor; cloro; bromo; ciano; oxo; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; $OCONR^5R^6$; SR^5; SOR^5 y SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-6} que se encuentra opcionalmente sustituido con uno a seis átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo

pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S y formas oxidadas de estos; donde R^{15}, R^{16} y R^{17} son iguales o distintos, o pueden unirse para formar un anillo y cada uno se selecciona independientemente de hidrógeno, un grupo hidrocarburo C_{1-6} no aromático opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y donde uno o dos, pero no todos, átomos de carbono del grupo hidrocarburo pueden ser opcionalmente sustituidos por un heteroátomo seleccionado de O, N y S, y formas oxidadas de estas; o un grupo de fórmula $CH_2N(R^a)COOR^b$; o un grupo de fórmula (L)-R^{18} donde L es un enlace o un grupo CH_2 y R^{18} es un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, y formas oxidadas de estos;

donde los sustituyentes opcionales para el anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos se seleccionan de un grupo R^8.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquier de las reivindicaciones 2 a 9, donde R^1 se selecciona de hidrógeno; flúor; ciano; hidroxi; OR^5; NR^5R^6; COR^5; $COOR^5$; $OCOR^5$; NR^7COR^5; $CONR^5R^6$; $NR^7CONR^5R^6$; NR^7COOR^5; SO_2R^5; y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} que se sustituye opcionalmente con uno a seis

átomos de flúor.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde R^1 se selecciona de hidrógeno; NH_2, COR^5; $COOR^5$ y un grupo hidrocarburo no aromático C_{1-4} saturado que se sustituye opcionalmente con uno a seis átomos de flúor, y donde R^5 se seleccionó de alquilo C_{1-4}.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, donde R1 se selecciona de hidrógeno; metilo; etilo; COOMe; COOEt; COMe; COEt; $CONH_2$; CF_3; CONHMe; $CON(Me)_2$; $COCF_3$; CO-ciclopropilo; CO-ciclobutilo; CONHet; COH; NH_2 y OMe.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, donde R^2 es hidrógeno.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde R^3 se encuentra presente y no se encuentra un segundo enlace carbono-carbono opcional.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, donde R^3 se selecciona de hidrógeno; flúor; hidroxilo, metoxi y ciano.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, donde R^3 es hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde R^4 se selecciona de hidrógeno y metilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de los ejemplos 1-21, 1-32, 1-33, 1-47, 1-61, 2-7, 2-16, 2-12, 2-87, 2-109, 2-113, 2-114, 2-115, 2-116, 2-127, 2-135, 2-136, 3-10, 4-1 o 5-2.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
2-[4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-[4-(4-cloro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-[4-(4-ciano-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-[4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(etoxicarbonil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1,5-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1,4-dimetil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(5-cloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(4,5-dicloro-1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-

6-carboxilato de etilo

2-[4-(3-amino-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,3-oxazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,2,4-tiadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-pirrol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-hidroxi-4-(1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-imidazol-2-il)-4-metoxipiperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-hidroxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-metoxi-4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1,2-oxazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-propil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1-propil-1H-pyrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,3-tiazol-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(cianometil)-1H-imidazol-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

Ácido (2-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-1H-imidazol-1-il)acético

2-(4-{1-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-1H-imidazol-2-

il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-etil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-etil-2H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-ciclopropil-1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1-$^{2}H_{2}$)etilo

2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-$^{2}H_{3}$)etilo

2-[4-(1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de ($^{2}H_{5}$)etilo

2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (1,1-$^{2}H_{2}$)etilo

2-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de (2,2,2-$^{2}H_{3}$)etilo

2-[4-(1-metil-1H-pyrazol-5-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de ($^{2}H_{5}$)etilo

2-[4-(pirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-formilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-acetilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(trifluoroacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-propanoilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-[4-(1-propanoilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-propanoilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(ciclopropilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(ciclobutilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-{4-[1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]pirrolidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-1-(metoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(etoxicarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-{4-[1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-1-(metilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(etilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(1-metilpirrolidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(N-metilglicil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[1-(metoxicarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(propan-2-ilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(azetidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(morfolin-4-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(ciclopropilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(ciclobutilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2-metoxietil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(metoxicarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(1-metilciclobutil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(3-metiloxetan-3-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(3,3-difluorociclobutil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-(4-{(2S)-1-[(3,3-difluoroazetidin-1-il)carbonil]pyrrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-(4-{(2S)-1-[(etil(propan-2-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(ciclobutiloxi)carbonil]pyrrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2-fluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2,2-difluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(metoxiacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2-fluoroetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2,2,2-trifluoroetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(metilsulfanil)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(2-metoxietoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-{[2-(dimetilamino)etoxi]carbonil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(hidroxiacetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-trifluoropropanoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de

etilo
2-(4-{(2S)-1-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-(4-{(2S)-1-[metil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil]pirrolidin-2-il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2S)-1-(oxetan-3-ilcarbamoil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-(4-{(2S)-1-[(metil(oxetan-3-il)carbamoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2S)-1-propanetioilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2S,4S)-4-fluoro-1-propanoilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2S)-4,4-difluoro-1-propanoilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2S)-1-etilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-(4-{(2S)-1-[3-(piridin-2-il)propanoil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-(4-{(2S)-1-[metil(piridin-2-ilmetil)carbamoil]pirrolidin-2-

il)piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[(piridin-2-ilmetoxi)carbonil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-{N-[(benciloxi)carbonil]-p-alanil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(p-alanil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-{[2-(metilamino)etoxi]carbonil}pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(2,2,2-trifluoroetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(2-metoxietil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(2-metoxi-2-oxoetil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2S)-1-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]pirrolidin-2-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-bencilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(metilcarbamotioil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[2-(metilcarbamoil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-fenilpirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(piridin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(piridin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(piridin-4-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(piridin-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]pirrolidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

1-{1-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]piperidin-4-il}-4,4-difluoro-D-prolina

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(dimetilcarbamoil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-carbamoil-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoxicarbamoil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4-{(2R)-4,4-difluoro-2-[metoxi(metil)carbamoil]pirrolidin-1-il}piperidin-1-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-4,4-difluoro-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-1-

il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-2-(dimetilcarbamoil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(metoxicarbonil)-2-metilpirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(6-oxo-7-oxa-1-azaspiro[4.4]non-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(4S)-4-(metoxicarbonil)-1,3-tiazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(fluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(difluorometil)pirrolidin-1-il]pirrolidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(3-azabiciclo[3.1.0]hex-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(1-hidroxietil)pyrrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-4,4-difluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato d etilo
2-{4-[(2R)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2R)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2S)-2-metil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(2S)-2-etil-5-oxopirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-[4-(2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(4R)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(4R)-4-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(4R)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(4S)-4-metil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(4S)-4-etil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo
2-{4-[(4S)-2-oxo-4-(propan-2-il)-1,3-oxazolidin-3-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de

etilo

2-[4-(2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato

2-[4-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[2-(1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[2-(1,2-oxazol-3-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[2-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-5-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(tiofen-2-il)pirrolidin-1-il]pirrolidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R)-2-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-ilcarbonil)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de

etilo

2-{4-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R,4R)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2R,4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[(2S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)pirrolidin-2-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetil

2-[4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-metoxipiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de 2-fluoroetilo

2-[4-(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-

azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-aminopirimidin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4-aminopirimidin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-ciano-4-(piridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-metoxi-4-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-metoxi-5-metilpiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(6-metoxipiridin-2-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6- azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(4-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(5-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-

carboxilato de etilo

2-(2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de metilo

2-(4-metil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(5-metil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(1-etil-2-oxo-3,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[2-oxo-1-(propan-2-il)-3,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(5,5-dimetil-2-oxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(tiomorfolin-4-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(3,3-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(4,4-difluoro-1,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

(2R)-1'-[6-(etoxicarbonil)-6-azaspiro[3.4]oct-2-il]-1,4'-bipiperidina-2-carboxilato de metilo

2-[(2R)-2-(metilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[(2R)-2-(dimetilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[(2S)-2-(metilcarbamoil)-1,4'-bipiperidin-1 '-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-(1-propanoil-2,4'-bipiperidin-1'-il)-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[1-(metilcarbamoil)-2,4'-bipiperidin-1'-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-[4-(2-oxoazepan-1-il)piperidin-1-il]-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

2-{4-[2-(metoxicarbonil)azepan-1-il]piperidin-1-il}-6-azaspiro[3.4]octano-6-carboxilato de etilo

20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para su uso en medicina.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 que tiene actividad agonista del receptor M1 y/o del receptor M4.

23. Una invención como se define en cualquiera de las Modalidades 1.1 a 1.180, 2.1 a 2.36, 3.1 y 4.1 a 4.3 en la presente.

24. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19 para el uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo o trastorno psicótico o para el tratamiento o la disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio.

25. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19 que exhibe selectividad para el receptor M1 y/o los receptores M1 y M4 con respecto a los subtipos de receptores M2 y M3 para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy y otros trastornos cognitivos o para el tratamiento o disminución de la gravedad

del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio o para el tratamiento de la adicción o para el tratamiento de trastornos del movimiento.

26. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 19 que exhibe selectividad para el receptor M4 con respecto a los subtipos de receptores M1, M2 y M3 para el uso en el tratamiento de la esquizofrenia u otro trastorno psicótico o para el tratamiento o disminución de la gravedad del dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio o para el tratamiento de la adicción o para el tratamiento de trastornos del movimiento.

Resumen

La presente invención se relaciona con compuestas que son agonistas del receptor muscarínico M1 y/o M4 y que son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor muscarínico M1/M4. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos y los usos terapéuticos de los compuestos. Los compuestos incluyen aquellos compuestos de fórmula 1 o una sal de estos, donde Q, R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen en la presente.