

## DERIVADOS DE 2-AZASPIRO[3,4]OCTANO COMO AGONISTAS DE M4

### 1. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional de E.E. U.U. No. 62/912.980, presentada el 9 de octubre de 2019, cuya divulgación se incorpora en la presente mediante referencia en su totalidad.

### 2. CAMPO

En la presente se proporcionan novedosos compuestos de 2-azaspiro [3,4]octano que actúan como agonistas del receptor M4, así como también, composiciones farmacéuticas de los mismos, usos para el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos relacionados con el receptor M4, los cuales incluyen, pero no se limitan a, psicosis, trastornos del movimiento hiperquinético, disfunción cognitiva, y trastornos por uso de sustancias.

### 3. ANTECEDENTES

La acetilcolina, un neurotransmisor principal en el sistema nervioso central y periférico, emite señales mediante la activación de sus receptores ionotrópicos (nicotínicos) y acoplados a proteínas G (muscarínicos). Se han identificado cinco receptores muscarínicos (M1-M5) con señalización y expresión diferencial. Los receptores M1, M3 y M5 están acoplados a proteínas Gq que activan la fosfolipasa C. La fosfolipasa C hidroliza los fosfoinosítidos de la membrana en trifosfato de inositol (IP<sub>3</sub>) y diacilglicerol (DAG), los cuales elevan el calcio intracelular y activan una serie de vías de señalización. Los receptores M2 y M4 están acoplados a proteínas G<sub>i/o</sub> las cuales inhiben la producción de adenilil ciclasa y disminuyen los niveles de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), teniendo un efecto inhibitor sobre la función celular. Los receptores M1 se expresan predominantemente en el prosencéfalo (corteza, hipocampo, cuerpo estriado y tálamo) y en las glándulas salivales (*Brain Res Mol Brain Res* **2005**, 133(1):6–11; *Br. J. Pharmacol* **2006**, 148, 565–578; *Pharmacol Ther* **2008**, 117: 232-243). Los receptores M2 se expresan en el cerebro, y también se expresan en gran medida en el corazón, donde ellos median la inervación del nervio vago y pueden afectar la frecuencia cardíaca (*Br. J. Pharmacol* **2006**, 148, 565–578; *Pharmacol Ther* **2008**, 117: 232-243). Los receptores M3 se expresan principalmente en los músculos lisos de los tejidos periféricos, incluyendo el tracto gastrointestinal, la vejiga, los ojos, y las glándulas sudoríparas y salivales (*Br. J. Pharmacol* **2006**, 148, 565–578). Los receptores M4 se enriquecen en el cerebro y se expresan principalmente en el cuerpo estriado, un área del cerebro

involucrada en la liberación y señalización de dopamina (*J Neurosci* **1994** 14(5):3351–3363; *Proc Natl Acad Sci USA* **1999**, 96(18): 10483–10488; *Pharmacol Ther* **2008**, 117: 232-243). Los receptores M5 se expresan en la vasculatura, incluyendo los vasos sanguíneos cerebrales (*Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98(24):14096–14101).

En el sistema nervioso central, se ha demostrado que los receptores muscarínicos desempeñan un papel central en la cognición y en la regulación de la señalización dopaminérgica (*Neuron* **2017**, 94(3): 431-446). Son de particular interés los receptores M4 que están altamente expresados en el cuerpo estriado. La delección genética de los receptores M4 ocasiona un fenotipo hiperdopaminérgico en los roedores. Se ha demostrado que los ratones knock-out M4 poseen niveles elevados de dopamina estriatal y una mayor actividad locomotora (*Proc Natl Acad Sci USA* **1999**, 96(18): 10483–10488.; *FASEB J* **2004**, 18(12):1410–1412). De acuerdo con estas observaciones, la activación farmacológica de los receptores M4 disminuye la liberación de dopamina inducida por anfetaminas y revierte la hiperlocomoción de anfetaminas en los ratones (*Neuropsychopharm* **2004**, 39: 1578-1593). Por ende, estos resultados indican que los receptores M4 pueden actuar como un regulador negativo de la señalización y liberación de dopamina en el cuerpo estriado.

El aumento del tono de la dopamina en el cuerpo estriado está fuertemente asociado con los síntomas psicóticos en la esquizofrenia y en otros trastornos, incluyendo la depresión psicótica, el trastorno bipolar, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Alzheimer (*Lancet* **1988**, 2:119–125; *Schizophr Bull* **2009**, 35:549–562). Los fármacos antipsicóticos actuales actúan principalmente bloqueando la acción de la dopamina en los receptores D2. Sin embargo, ellos tienen una eficacia limitada y graves efectos secundarios, los cuales incluyen Parkinsonismo inducido por fármacos, disquinesia tardía, prolongación del Q-Tc, aumento de peso y síndrome metabólico que conducen a un cumplimiento deficiente del paciente (*N Engl J Med* **2005**, 353:1209–23).

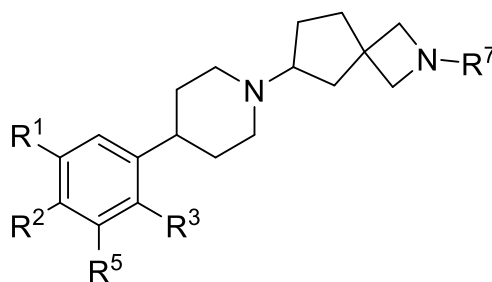
Se ha demostrado que la activación de los receptores muscarínicos M4 regula a la baja la señalización de la dopamina estriatal y por consiguiente puede proporcionar una forma alternativa de tratar la psicosis. En apoyo de esta idea, el agonista muscarínico xanomelina mostró una sólida eficacia antipsicótica cuando se evaluó en dos ensayos clínicos en la enfermedad de Alzheimer (*Arch Neurol* **1997**, 54(4):465–473) y en pacientes con esquizofrenia (*Am J Psychiatry* **2008**, 165(8):1033–1039). No obstante, su tratamiento se asoció con una serie de efectos secundarios,

que incluyen náuseas, vómitos, salivación excesiva, dispepsia y escalofríos, lo cual detuvo su desarrollo clínico. La xanomelina es un agonista pan-muscarínico que activa todos los subtipos de receptores muscarínicos. Los estudios sugieren que la eficacia antipsicótica de la xanomelina está mediada principalmente por la activación de los receptores M4. Los receptores M4 están altamente expresados en el cuerpo estriado humano (*Schizophr Res* **2015**, 169: 83–88.) y los efectos antipsicóticos de la xanomelina sobre los comportamientos mediados por la dopamina se eliminan en los ratones knock-out M4 (*Eur J Pharmacol* **2009**, 603: 147–149; *J Neurosci* **2011**, 31(16):5905–5908.). En cambio, los efectos secundarios de la xanomelina se deben más probablemente a la activación de los receptores M2 y M3 que se expresan en el corazón, en el tracto digestivo y en las glándulas salivales (*CNS Drug Rev* **2003**, 9:159–186; *Br. J. Pharmacol* **2006**, 148, 565–578). De este modo, es probable que los agonistas selectivos de M4 mantengan la eficacia antipsicótica de la xanomelina sin causar efectos secundarios colinérgicos.

En consecuencia, los compuestos que actúan como agonistas del receptor M4 pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones relacionadas con M4.

#### 4. SÍNTESIS

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R<sup>1</sup> es halógeno o hidrógeno;

R<sup>2</sup> es halógeno o hidrógeno;

R<sup>3</sup> es

alquilo C<sub>1-6</sub>, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo integrado por heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y -OH,

heteroarilo de 5 a 6 miembros,  
 cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido  
 con un -OH,

heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente  
 sustituido con un -OH, o

-OR<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es

-CF<sub>3</sub>,

-CF<sub>2</sub>H,

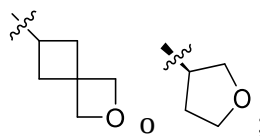
alquilo C<sub>1-6</sub>, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R<sup>6</sup>,

cicloalquilo de 3 a 6 miembros,

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente  
 sustituido con un R<sup>6</sup>,

heteroarilo de 5 a 6 miembros, o

R<sup>4</sup> es uno de los siguientes grupos:



R<sup>5</sup> es halógeno o hidrógeno;

cada R<sup>6</sup> es independientemente

halógeno,

-OH,

-CF<sub>3</sub>,

-CF<sub>2</sub>H,

ciano,

-OCF<sub>3</sub>,

-OCH<sub>3</sub>,

-O-heterocicloalquilo,

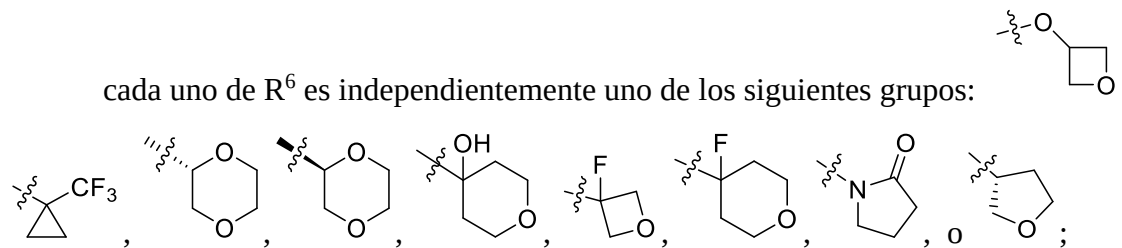
alquilo C<sub>1-4</sub>,

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente  
 sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo  
 integrado por halógeno, -OH, y alquilo C<sub>1-3</sub>,

heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>,

cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un -CF<sub>3</sub>, o

cada uno de R<sup>6</sup> es independientemente uno de los siguientes grupos:



R<sup>7</sup> es

un heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo integrado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, y halógeno, o

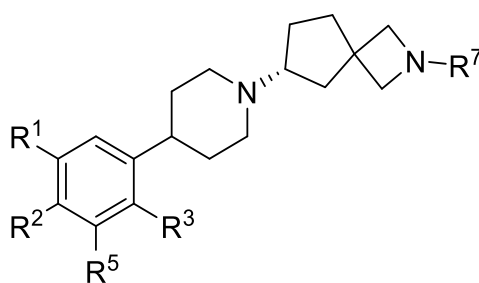
C(O)R<sup>8</sup>; y

R<sup>8</sup> es

cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un halógeno, o

cicloalquilo de 4 a 6 miembros.

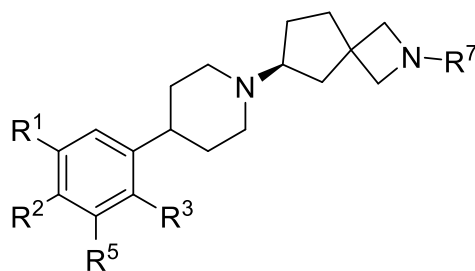
En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ib)



(Ib)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

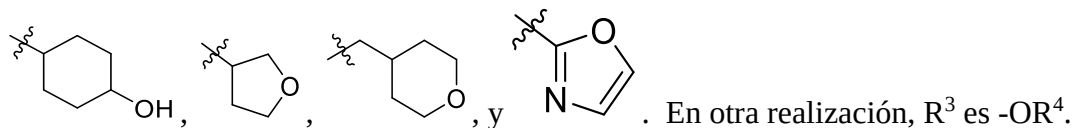
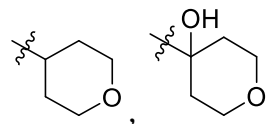
En una realización,  $R^1$  se selecciona del grupo integrado por H, cloro, y flúor.

En una realización,  $R^2$  es H o flúor.

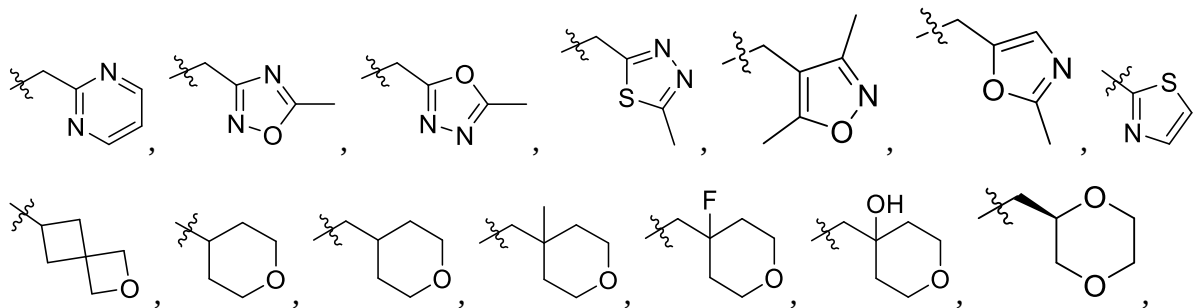
En una realización,  $R^5$  es H o flúor.

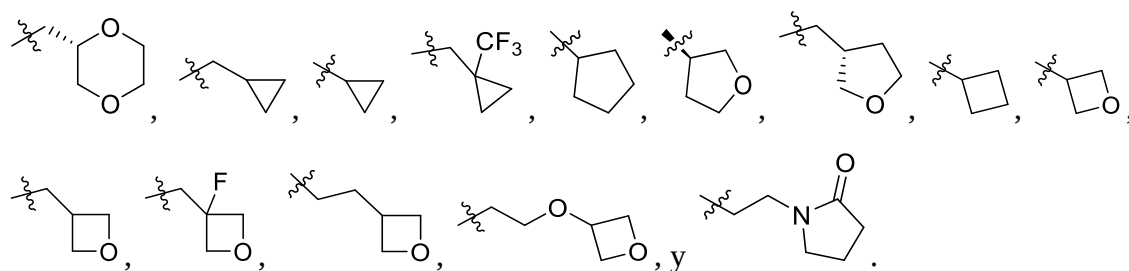
En una realización,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^5$  son H.

En una realización,  $R^3$  se selecciona del grupo integrado por:

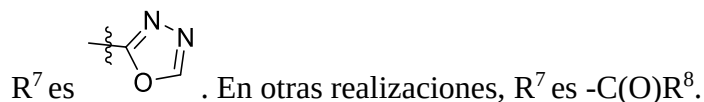


En una realización,  $R^4$  se selecciona del grupo integrado por  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{F}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCF}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CN}$ , y  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ . En otra realización,  $R^4$  se selecciona del grupo integrado por:





En una realización, R<sup>7</sup> es heteroarilo de 5 a 6 miembros o -C(O)R<sup>8</sup>. En otra realización,



En una realización, R<sup>8</sup> es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros o cicloalquilo de 3 a 6 miembros. En otra realización, R<sup>8</sup> es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. En otras realizaciones

preferidas, R<sup>8</sup> es . En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo de 3 a 6 miembros está sustituido con un halógeno.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto seleccionado del grupo integrado por:

(R)-2-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)oxy)fenil)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)oxy)-5-fluorophenyl)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-yl)metoxi)fenil)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

5-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (R)-etilo;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((3-fluorooxetan-3-yl)methoxy)phenyl)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

2-((R)-6-(4-(2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

5-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (R)-etilo;

(R)-2-(6-(4-(2-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-((6R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-((6R)-6-(4-(2-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(1S,4s)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(1s,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(1r,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)isotiazol;

(R)-5-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-4-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol;

(R)-1-(5-fluoro-2-(1-(2-(4-metiloxazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(4-metiloxazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

(R)-3-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol;

sal de formiato de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

sal de formiato de (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

sal de formiato de (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(4-metilpirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

sal de formiato de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(6-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(pirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(6-metilpiridin-3-il)-6-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(3-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(5-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-ciclopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(tiazol-2-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-3-(2-(1-(2-(oxetan-3-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propanonitrilo;

oxetan-3-il((R)-6-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-isobutoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopentiloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-ciclobutoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-isopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

sal de formiato de (R)-1-(2-(2-(1-(2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona;

sal de formiato de (S)-1-(2-(2-(1-(2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(oxetan-3-iloxi)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(oxetan-3-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

sal de citrato de (R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

sal de citrato de (R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(S)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;  
 (R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (R)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (S)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (R)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (S)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;  
 (R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;  
 (S)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;  
 (R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;  
 (S)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;  
 (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;  
 (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;  
 (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;  
 (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;  
 (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;  
 (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;  
 (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona; y  
 (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto seleccionado del grupo integrado por:

(R)-2-(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

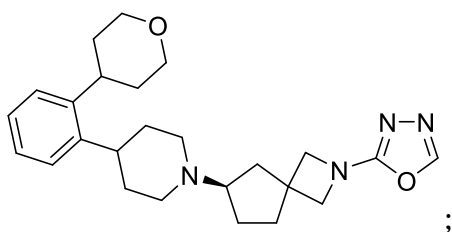
(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

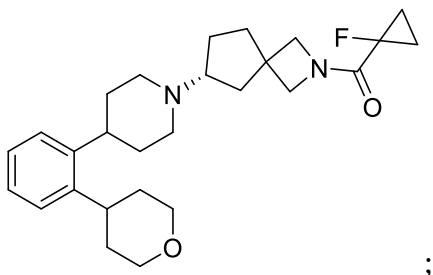
y  
(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto seleccionado del grupo integrado por:

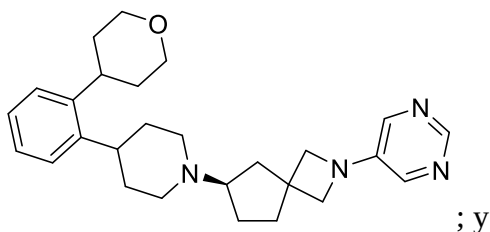
(R)-2-(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol, que posee la siguiente estructura:



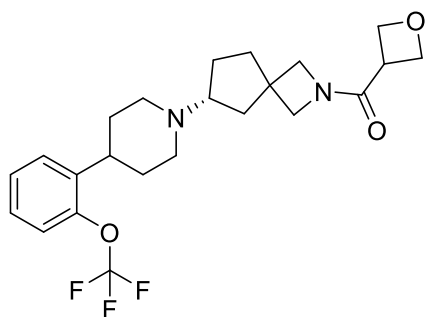
(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona, que posee la siguiente estructura:



(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano, que posee la siguiente estructura:



(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona, que posee la siguiente estructura:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, en la presente se proporciona un método para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno relacionado con M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

En una realización, en la presente se proporciona un método para el tratamiento de la psicosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que necesita de dicho tratamiento. En algunas realizaciones, la psicosis está asociada con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, trastorno de

estrés postraumático o demencia frontotemporal. En realizaciones preferidas, la psicosis está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En una realización, en la presente se proporciona un método para el tratamiento de la disfunción cognitiva que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

En una realización, en la presente se proporciona un método para el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperquinético que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

En una realización, en la presente se proporciona un método para el tratamiento de trastornos por uso de sustancias que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

En una realización, en la presente se proporciona un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de un antidepresivo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

En una realización, en la presente se proporciona un método para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto proporcionado en la presente o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con terapia psicosocial o conductual asistida por computadora.

## 5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** ilustra el efecto del Ejemplo 2H, Ejemplo 6E, Ejemplo 8C, y Ejemplo 9B sobre la hiperactividad en ratones inducida por el estimulante d-anfetamina utilizando un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratones.

La **FIG. 2** ilustra el efecto del Ejemplo 12A sobre la hiperactividad en ratones inducida por el estimulante d-anfetamina utilizando un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratones.

## 6. DESCRIPCIÓN DETALLADA

### 6.1. Definiciones

“Alquilo” según se utiliza en la presente se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada monovalente que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-3</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I). Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos, o tres ramas. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo, y neopentilo), y hexilo.

“Cicloalquilo” según se utiliza en la presente se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

“Halo” o “halógeno” según se utiliza en la presente se refiere a un grupo flúor, cloro, o bromo.

“Haloalquilo” según se utiliza en la presente se refiere a un grupo alquilo, que tiene el número especificado de átomos de carbono, en donde al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono dentro del grupo alquilo se reemplaza con halo. El número de sustituyentes halo incluye, pero no se limita a, 1, 2, 3, 4, 5, o 6 sustituyentes. Haloalquilo incluye, pero no se limita a, monofluorometilo, difluoroetilo, y trifluorometilo.

“Heteroarilo” según se utiliza en la presente se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contiene uno o más heteroátomos. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I). Los grupos heteroarilo pueden ser sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos fusionados. Los anillos heteroarilo monocíclicos tienen de 5 a 6 átomos en el anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos tienen de 8 a 10 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos sistemas de anillos en donde un anillo heteroarilo está fusionado a un anillo fenilo. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo), tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,3,4-tiadiazolilo), furanilo, furanzanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo (incluyendo 2-, 3-, y 4-piridinilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, trazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indonilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, naftiridinilo, 1H-pirrólo[2,3-b]piridinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo y similares.

“Heteroarilo de 5-6 miembros” según se utiliza en la presente se refiere a un grupo heteroarilo definido anteriormente, que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 4 heteroátomos. Ejemplos de un heteroarilo de 5-6 miembros incluyen, pero no se limitan a, tiazol, oxazol, isoxazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1H-imidazol, 1H-pirazol, piridina, pirimidina, 1,3,5-triazina y similares.

“Heteroátomo” según se utiliza en la presente se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

“Heterocíclico” o “heterocicloalquilo” según se utiliza en la presente se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos. Los sistemas de anillos heterocíclicos no son aromáticos. Los grupos heterocíclicos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Heterocíclico incluye sistemas de anillos en donde un átomo de azufre se oxida para formar SO o SO<sub>2</sub>. Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I). Los grupos heterocíclicos son sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos, espiro, o bicíclicos fusionados o puenteados. Los anillos heterocíclicos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen piranilo, tetrahidropiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo,

tetrahidropiraniilo, dihidropiraniilo, oxatolaniilo, ditiolaniilo, 1,3-dioxaniilo, 1,4-dioxaniilo, 1,3-ditianiilo, oxatianiilo, tiomorfoliniilo, tetrahidro-tiopiran1,1-dióxido, 1,4-diazepaniilo, y similares. Ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen 3-oxabicyclo[3,1,0]hexano y similares. Ejemplos de grupos heterocíclicos puenteados incluyen 2-azabicyclo[2,2,1]heptaniilo y similares. Ejemplos de grupos espiro heterocíclicos incluyen 2-oxaspiro[3,3]heptaniilo y similares.

“Heterocíclico de 4 a 6 miembros” o “heterocicloarilo de 4 a 6 miembros” según se utiliza en la presente se refiere a un grupo heterocíclico según se definió anteriormente, que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de heterocíclico de 4 a 6 miembros incluyen pero no se limitan a, oxetaniilo, pirrolidinilo, morfoliniilo, piperaziniilo, piperidinilo, 1,4-diazepaniilo, 3-oxabicyclo[3,1,0]hexaniilo y similares.

“Heterocíclico de 5 a 6 miembros” o “heterocicloarilo de 5 a 6 miembros” según se utiliza en la presente se refiere a un grupo heterocíclico según se definió anteriormente, que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de heterocíclico de 5 a 6 miembros incluyen pero no se limitan a, pirrolidinilo, morfoliniilo, piperaziniilo, piperidinilo, 1,4-diazepaniilo, 3-oxabicyclo[3,1,0]hexaniilo y similares.

“Heterocíclico de 3 a 9 miembros” o “heterocicloarilo de 3 a 9 miembros” según se utiliza en la presente se refiere a un grupo heterocíclico según se definió anteriormente, que tiene de 3 a 9 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos. Ejemplos de heterocíclico de 3-9 miembros incluyen pero no se limitan a, pirrolidinilo, morfoliniilo, piperaziniilo, piperidinilo, 1,4-diazepaniilo, 2-oxaspiro[3,3]heptaniilo, 3-oxabicyclo[3,1,0]hexaniilo y similares.

“Opcionalmente sustituido” según se utiliza en la presente indica que un grupo, tal como un alquilo, heteroarilo y heterocíclico, puede estar insustituido o que el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes según se define en la Fórmula (I).

“Sal” o “sales” según se utiliza en la presente se refiere a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto proporcionado en la presente. “Sales” incluye en particular a las “sales farmacéuticamente aceptables”. “Sales farmacéuticamente aceptables” según se utiliza en la presente se refiere a sales que mantienen las propiedades y la efectividad biológica de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y, que normalmente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o de grupos similares a los mismos. El experto en la materia apreciará que pueden prepararse sales,

incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante la purificación y el aislamiento final del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o de base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

Se pueden formar sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas, tales como sales de carboxilato, sulfonato y fosfato.

En ciertas realizaciones, en la presente se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en forma de sal de acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glutamato, glutarato, glicolato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, trifluoroacetato o xinafoato. En ciertas realizaciones, en la presente se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en forma de sal de formiato o de citrato.

“Isómeros” se refiere a diferentes compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la disposición y en la configuración de los átomos.

“Isómero óptico” o “estereoisómero” se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto determinado proporcionado en la presente e incluye a los isómeros geométricos. Se comprende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, los

compuestos proporcionados en la presente incluyen enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los procedimientos, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles estereoisómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de estereoisómeros, tales como mezclas de diastereoisómeros y racematos, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) proporcionados en la presente están destinados a incluir todos dichos posibles estereoisómeros, incluyendo las mezclas racémicas, las mezclas diastereoméricas y las formas ópticamente puras. Los (R)- y (S)- estereoisómeros ópticamente activos pueden prepararse utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede tener la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis- o trans-. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a incluirse.

Cualquier átomo asimétrico (*por ejemplo*, carbono o similares) de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) puede encontrarse presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en los átomos con enlaces dobles insaturados pueden, de ser posible, estar presentes en forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

Por consiguiente, un compuesto proporcionado en la presente puede estar en la forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como racematos, isómeros ópticos (antípodos), diastereómeros, estereoisómeros (*cis* o *trans*) geométricos sustancialmente puros o mezclas de los mismos.

Cualquiera de las mezclas resultantes de estereoisómeros puede separarse en base a las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los racematos, diastereómeros, isómeros ópticos o geométricos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, por medio de cromatografía y/o cristalización fraccionada.

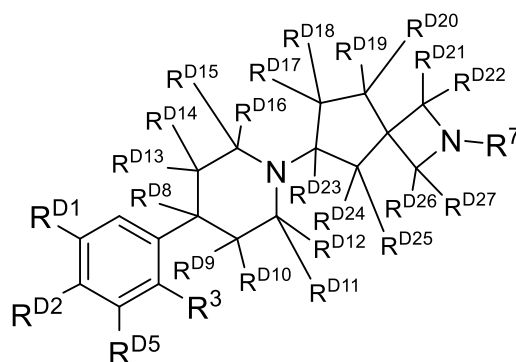
Cualquiera de los racematos resultantes de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o de los intermediarios de los mismos puede resolverse en las antípodas ópticas por medio de métodos conocidos, *por ejemplo*, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, un resto básico puede, por lo tanto, emplearse para resolver los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en sus antípodas ópticas, *por ejemplo*, por medio de cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, *por ejemplo*, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los compuestos racémicos de acuerdo con la Fórmula (I) o los intermediarios racémicos también pueden resolverse por medio de cromatografía quiral, *por ejemplo*, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

Cualquier fórmula proporcionada en la presente también está destinada a representar formas no marcadas, así como también formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en la presente, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene un número de masa o masa atómica seleccionados. Los isótopos que pueden estar incorporados en los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de ciertos isótopos, en particular, deuterio (*es decir*,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo o disminución de los requisitos de dosificación o una mejoría en la tolerabilidad o índice terapéutico. Se comprende que deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto proporcionado en la presente. La concentración de deuterio puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. “Factor de enriquecimiento isotópico” según se utiliza en la presente denota la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto proporcionado en la presente se denota como deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000

(75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio). Debería comprenderse que el término "factor de enriquecimiento isotópico" puede aplicarse a cualquier isótopo de la misma manera que la descrita para el deuterio.

Por ejemplo, la Fórmula (I) puede deuterarse como se muestra en la Fórmula (Ic):



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>7</sup> son como se definen en la Fórmula (I); y R<sup>D1</sup>, R<sup>D2</sup>, R<sup>D5</sup>, y R<sup>D8</sup>-R<sup>D27</sup> son cada uno independientemente D o halógeno.

Otros ejemplos de los isótopos que pueden estar incorporados en los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>F, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I respectivamente. Por consiguiente, debería comprenderse que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluyen compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, incluyendo por ejemplo, los isótopos radioactivos, tales como <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C, o aquéllos dentro de los cuales se encuentran presentes isótopos no radioactivos, tales como <sup>2</sup>H y <sup>13</sup>C. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con <sup>14</sup>C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, <sup>2</sup>H o <sup>3</sup>H), técnicas de detección o de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o <sup>18</sup>F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la Fórmula (I) en general pueden prepararse por medio de técnicas convencionales conocidas

por los expertos en la materia o por medio de procesos análogos a aquéllos descritos en las preparaciones y Ejemplos que acompañan utilizando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

“Administración” y “que administra” y “administrar” según se utiliza en la presente se refieren a la manera en la cual un compuesto proporcionado en la presente (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)) se presenta a un sujeto.

“Sujeto” o “paciente” según se utiliza en la presente se refiere a un organismo vivo que padece de uno o más de las enfermedades o trastornos descritos aquí que pueden tratarse por medio de la administración de una composición farmacéutica descrita en la presente. Ejemplos de sujetos incluyen mamíferos (*por ejemplo*, humanos y animales tales como perros, vacas, caballos, monos, cerdos, conejillos de Indias, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas, y animales no humanos transgénicos). En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano, *por ejemplo*, un humano que padece, o que corre el riesgo de padecer, o que es potencialmente capaz de padecer una enfermedad descrita en la presente. En realizaciones particulares, el sujeto es un humano adulto de al menos aproximadamente 18 años de edad. En realizaciones particulares, el sujeto es un humano adulto de aproximadamente 18 a aproximadamente 75 años de edad. En algunas realizaciones, el sujeto es un niño humano de hasta aproximadamente 18 años de edad.

“Tratar”, “que trata” o “tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno según se utiliza en la presente se refiere a mitigar, aliviar, retrasar, reducir, revertir, o mejorar al menos un síntoma de una afección en un sujeto. El término “que trata” también puede significar detener, retrasar el inicio (*es decir*, el período anterior a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o de empeorar una afección. En ciertas realizaciones, el término “que trata” se refiere a mitigar, aliviar, retrasar la progresión, reducir, revertir, o mejorar al menos un síntoma de una afección seleccionada de psicosis, incluyendo la psicosis asociada con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático, y demencia frontotemporal, trastornos del movimiento hiperquinético, que incluyen pero no se limitan a Síndrome de Tourette, corea y disquinesia tardía, disfunción cognitiva, que incluye pero no se limita a disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia, Enfermedad de Alzheimer,

demencia frontotemporal, trastorno esquizoafectivo, y depresión; y/o trastornos por uso de sustancias.

“Prevenir”, “que previene” o “prevención” de cualquier enfermedad o trastorno según se utiliza en la presente se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o del trastorno; o al retraso del comienzo o de la progresión de la enfermedad o del trastorno.

“Composición farmacéutica” según se utiliza en la presente se refiere a un compuesto proporcionado en la presente, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, conjuntamente con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

“Portador farmacéuticamente aceptable” según se utiliza en la presente se refiere a una sustancia útil en la preparación o en el uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, solventes, medios de dispersión, surfactantes, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes tamponadores, emulsionantes, agentes que retrasan de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes adecuados, y las combinaciones de los mismos, como lo sabrán los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22<sup>da</sup> Ed. Pharmaceutical Press, 2013, págs. 1049-1070).

Una “cantidad terapéuticamente efectiva” de un compuesto proporcionado en la presente según se utiliza en la presente se refiere a una cantidad del compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, el aumento de la actividad de una enzima o proteína, o la mejoría de los síntomas, el alivio de las afecciones, el retardo o retraso de la progresión de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, etc. En una realización, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto proporcionado en la presente que, cuando se administra a un sujeto, es efectiva para (1) aliviar, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, o un trastorno o una enfermedad (i) mediados por M4, o (ii) asociados con la actividad de M4, o (iii) caracterizados por la actividad (normal o anormal) de M4; o (2) aumentar la actividad de M4. En otra realización, el término “una cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del compuesto proporcionado en la presente que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o a un medio, es efectiva para aumentar la actividad de M4.

“Inhibir”, “inhibición” o “que inhibe” según se utiliza en la presente se refiere a la reducción o supresión de una afección, síntoma, o trastorno, o enfermedad determinados, o a una disminución significativa en la actividad inicial de un proceso o actividad biológicos.

Un sujeto se encuentra “en necesidad de” un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológica, médicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

“Trastorno por uso de sustancias” o “SUD” según se utiliza en la presente se define con referencia a los criterios del DSM-5 (*es decir*, de acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5<sup>ta</sup> Edición, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013; de aquí en adelante “DSM-5”), cuyos contenidos completos se incorporan en la presente mediante referencia. El término “trastorno por uso de sustancias” según se utiliza en la presente se define como cuando el uso recurrente de alcohol y/o fármacos causa un deterioro clínica y funcionalmente significativo, tal como problemas de salud, discapacidad, e incumplimiento de las principales responsabilidades en el trabajo, en la escuela, o en el hogar. De acuerdo con el DSM-5, un diagnóstico de trastorno por uso de sustancias se basa en la evidencia de control deficiente, deterioro social, uso de riesgo, y criterios farmacológicos. Trastorno por uso de sustancias incluye, por ejemplo, trastorno por consumo de alcohol, trastorno por consumo de tabaco, trastorno por consumo de cannabis, trastorno por consumo de estimulantes, trastorno por consumo de alucinógenos y trastorno por consumo de opioides.

“Terapia psicosocial o conductual” según se utiliza en la presente se refiere a, pero no se limita a, terapia cognitivo-conductual (*por ejemplo*, según se describe en *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56:493-502), terapia interpersonal (*por ejemplo*, según se describe en *Psychol Addict Behav* 2009; 23(1): 168-174), terapia basada en el manejo de contingencias, *por ejemplo*, según se describe en *Psychol Addict Behav* 2009; 23(1): 168-174; en *J. Consul. Clin. Psychol.* 2005; 73(2): 354-59; o en *Case Reports in Psychiatry*, Vol. 2012, Artículo ID 731638), terapia basada en el enfoque de refuerzo comunitario (*por ejemplo*, según se describe en *Drug Alcohol Depend* 2004; 74:1-13), terapia basada en entrevistas motivacionales (*por ejemplo*, según se describe en *J. Consul. Clin. Psychol.* 2001; 69(5): 858-62), terapia basada en la mejora motivacional (*por ejemplo*, según se describe en *Drug Alcohol Depend* 2007, 91:97-101) o terapia basada en la meditación, tal como la terapia trascendental basada en la meditación (*por ejemplo*, según se describe en *Addiction* 2004; 99(7):862-874 o *J. Consul. Clin. Psychol.* 2000; 68(3): 515-52); en particular, terapia basada en el manejo de contingencias.

“Tratamiento psicológico estandarizado” o “apoyo psicológico estandarizado” según se utiliza en la presente se refiere a sesiones de asesoramiento estándar, por ejemplo, una vez a la semana, en particular, asesoramiento focalizado en el consumo de cocaína.

“Asistido por computadora” o “asistencia por computadora” según se utiliza en la presente se refiere a la terapia psicosocial o conductual que comprende el uso de herramientas electrónicas o digitales tales como herramientas en línea, teléfonos inteligentes, computadoras portátiles, tabletas, dispositivos inalámbricos o Aplicaciones de salud.

A menos que se especifique de otra manera, “un compuesto proporcionado en la presente” o “compuestos proporcionados en la presente” se refiere a los compuestos de Fórmula (I) y de las subfórmulas de los mismos, incluyendo a la Fórmula (Ia), (Ib), y (Ic), y a cualquiera de los compuestos ejemplificados y a las sales de los mismos, así como también a todos los estereoisómeros (incluyendo a los diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo las sustituciones de deuterio), así como también los restos inherentemente formados.

Debe interpretarse que “un,” “una,” “el/a” y los términos similares según se utilizan en la presente (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique de otra manera en la presente o que el contexto lo contradiga claramente.

A lo largo de esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otra manera, debería comprenderse que la palabra “comprenden”, o las variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, implica la inclusión de un establecido número entero o paso o grupo de números enteros o pasos pero no la exclusión de cualquier otro número entero o paso o grupo de números enteros o pasos.

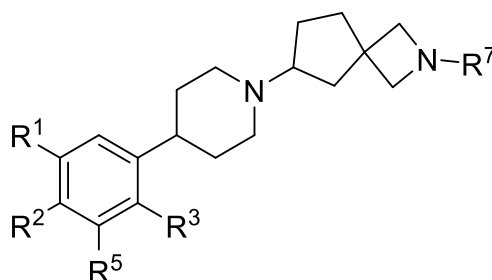
Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre químico dado a esa estructura, se le concederá mayor peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, debe interpretarse que la estructura o la porción de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la estructura o de la porción de la estructura.

Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra manera en la presente o que de otra manera el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o del lenguaje ejemplificativo

(por ejemplo, “tal como”) proporcionados en la presente está destinado simplemente a iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

## 6.2. Compuestos

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$R^1$  es halógeno o hidrógeno;

$R^2$  es halógeno o hidrógeno;

$R^3$  es

alquilo  $C_{1-6}$ , dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo integrado por heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros y -OH,

heteroarilo de 5 a 6 miembros,

cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un -OH,

heterocicloalquilo de 5 a 6 miembros, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un -OH, o

-OR<sup>4</sup>;

$R^4$  es

-CF<sub>3</sub>,

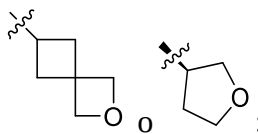
-CF<sub>2</sub>H,

alquilo  $C_{1-6}$ , dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos  $R^6$ ,

cicloalquilo de 3 a 6 miembros,

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un R<sup>6</sup>,

heteroarilo de 5 a 6 miembros, o



$R^4$  es uno de los siguientes grupos:

R<sup>5</sup> es halógeno o hidrógeno;

cada  $R^6$  es independientemente

halógeno,

-OH,

 $-\text{CF}_3,$  $-\text{CF}_2\text{H},$ 

ciano,

$$-\text{OCF}_3,$$

-OCH<sub>3</sub>,

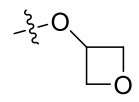
-O-heterocicloalquilo,

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

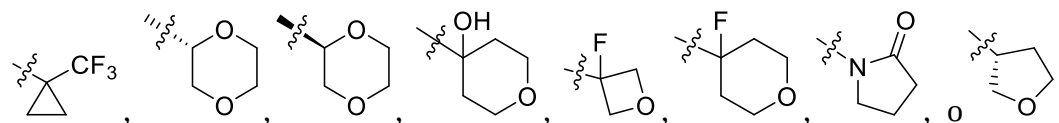
heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados del grupo integrado por halógeno, -OH, y alquilo C<sub>1-3</sub>,

heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilo C<sub>1-3</sub>,

cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un -CF<sub>3</sub>, o



cada uno de  $R^6$  es independientemente uno de los siguientes grupos:

R<sup>7</sup> es

un heteroarilo de 5 a 6 miembros, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo integrado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CF<sub>3</sub>, y halógeno, o

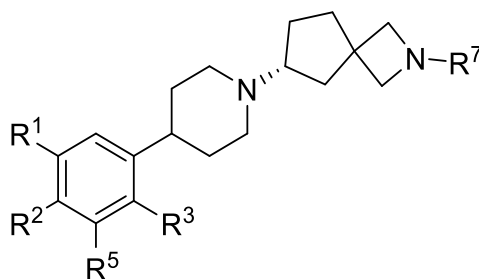
C(O)R<sup>8</sup>; y

R<sup>8</sup> es

cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un halógeno, o

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros.

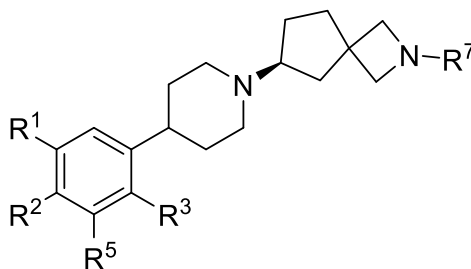
En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ib)



(Ib)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

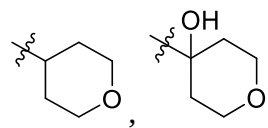
En una realización, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo integrado por H, cloro, y flúor.

En una realización, R<sup>2</sup> es H o flúor.

En una realización, R<sup>5</sup> es H o flúor.

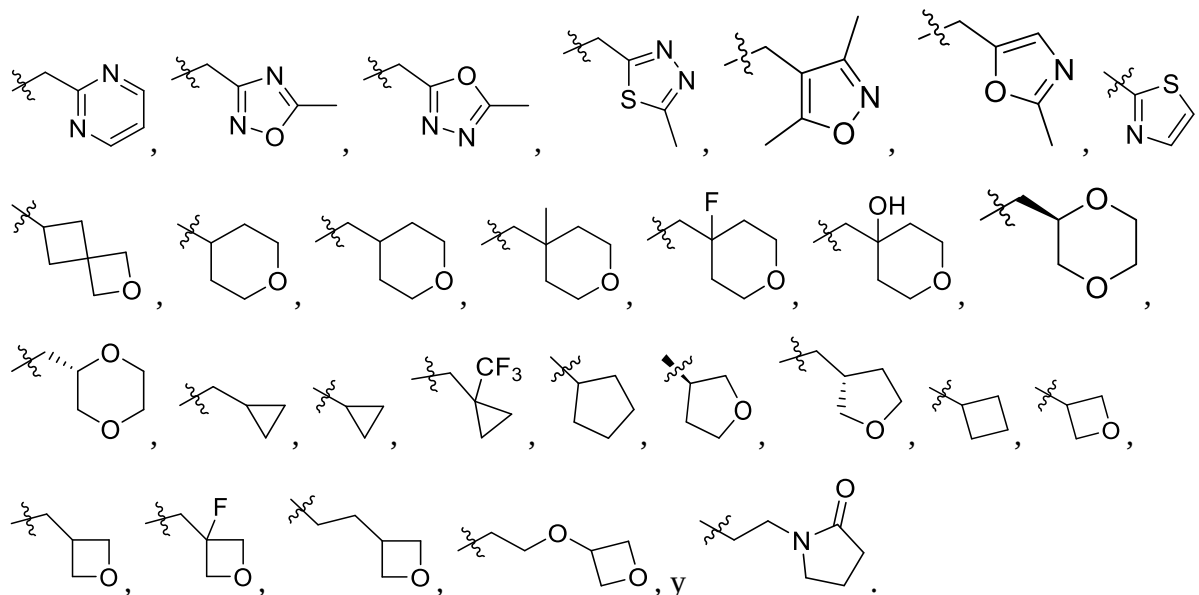
En una realización,  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^5$  son H.

En una realización,  $R^3$  se selecciona del grupo integrado por:



. En otra realización, R<sup>3</sup> es -OR<sup>4</sup>.

En una realización, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo integrado por -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>F, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CN, y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. En otra realización, R<sup>4</sup> se selecciona del grupo integrado por:



En una realización,  $R^7$  es heteroarilo de 5 a 6 miembros o  $-C(O)R^8$ . En otra realización,

$R^7$  es . En otras realizaciones,  $R^7$  es  $-C(O)R^8$ .

En una realización, R<sup>8</sup> es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros o cicloalquilo de 3 a 6 miembros. En otra realización, R<sup>8</sup> es heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros. En otras realizaciones preferidas, R<sup>8</sup> es . En ciertas realizaciones, R<sup>8</sup> es cicloalquilo de 3 a 6 miembros, dicho cicloalquilo de 3 a 6 miembros está sustituido con un halógeno.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto seleccionado del grupo integrado por:

(R)-2-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

5-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (R)-etilo;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

2-((R)-6-(4-(2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

5-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (R)-etilo;

(R)-2-(6-(4-(2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-((6R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

2-((6R)-6-(4-(2-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(1S,4s)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(1s,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(1r,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol;

(R)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

2-((R)-6-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)isotiazol;

(R)-5-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-4-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol;

(R)-1-(5-fluoro-2-(1-(2-(4-metiloxazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(4-metiloxazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

(R)-3-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol;

sal de formiato de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

sal de formiato de (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

sal de formiato de (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(4-metilpirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

sal de formiato de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(6-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(pirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(6-metilpiridin-3-il)-6-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(3-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol;

(R)-1-(2-(1-(2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(5-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-ciclopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(tiazol-2-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-3-(2-(1-(2-(oxetan-3-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propanonitrilo;

oxetan-3-il((R)-6-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-isobutoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopentiloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-ciclobutoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-isopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

sal de formiato de (R)-1-(2-(2-(1-(2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona;

sal de formiato de (S)-1-(2-(2-(1-(2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(oxetan-3-iloxi)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(oxetan-3-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(R)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

sal de citrato de (R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

sal de citrato de (R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona;

(S)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

(S)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(S)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol;

(R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

(S)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

(R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

(S)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol;

(R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona;

(R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona; y

(S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto seleccionado del grupo integrado por:

(R)-2-(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(S)-2-(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol;

(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano;

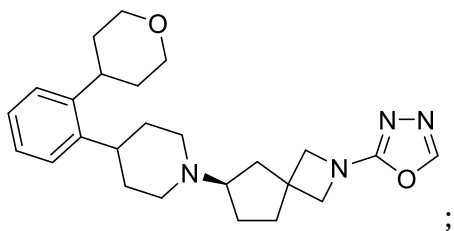
(S)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona;

y

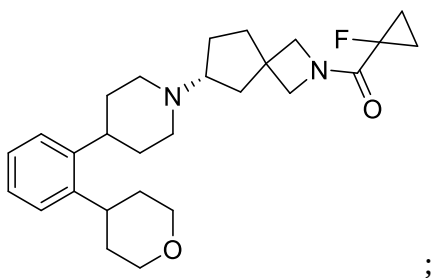
(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, en la presente se proporciona un compuesto seleccionado del grupo integrado por:

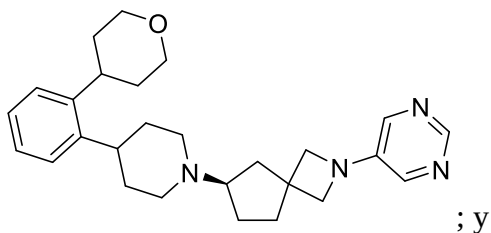
(R)-2-(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol, que posee la siguiente estructura:



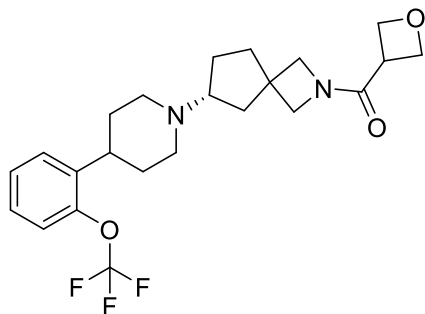
(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona, que posee la siguiente estructura:



(R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano, que posee la siguiente estructura:



(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona, que posee la siguiente estructura:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 6.3. Composiciones farmacéuticas

En una realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En otra realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En otra realización, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como aquéllos que se describen en la presente. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares tales como la administración oral, la administración parenteral (*por ejemplo*, por medio de inyección, infusión, administración transdérmica o tópica), y la administración rectal. La administración tópica también puede corresponder a la inhalación o a la aplicación intranasal. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente se pueden elaborar en forma sólida (incluyendo, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios), o en una forma líquida (incluyendo, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden estar o bien recubiertos con película o con recubrimiento entérico de acuerdo con los métodos conocidos en la materia. Típicamente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o

cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo conjuntamente con uno o más de los siguientes:

- a) diluyentes, *por ejemplo*, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, *por ejemplo*, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio y/o polietilenglicol; también para comprimidos
- c) aglutinantes, *por ejemplo*, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea
- d) desintegrantes, *por ejemplo*, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente pueden estar en dosificación unitaria de aproximadamente 1-1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o de aproximadamente 1-500 mg o de aproximadamente 1-250 mg o de aproximadamente 1-150 mg o de aproximadamente 0,5-100 mg, o de aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto o de la composición farmacéutica del mismo depende de la especie del sujeto, del peso corporal, de la edad y de la condición individual, del trastorno o enfermedad o de la gravedad de los mismos que se está tratando. Un médico, clínico o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o de la enfermedad.

Las propiedades de dosificación mencionadas anteriormente son pruebas *in vitro* e *in vivo* demostrables utilizando de modo ventajoso mamíferos, *por ejemplo*, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos proporcionados en la presente pueden aplicarse *in vitro* en la forma de soluciones, *por ejemplo*, soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, *por ejemplo*, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede tener un rango de concentraciones entre aproximadamente  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede tener un rango dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1-500 mg/kg, o entre aproximadamente 1-100 mg/kg.

#### 6.4. Métodos de uso

En una realización, los compuestos proporcionados en la presente se encuentran en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M4. En una realización específica, en la presente se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable que tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M4. Una ventaja significativa de los compuestos proporcionados en la presente es que ellos son altamente selectivos para el receptor M4, en relación con los subtipos de receptores M1, M2, y M3 y de este modo se cree que retienen su actividad deseada en el cerebro pero que no producen efectos secundarios colinérgicos no deseados. La actividad muscarínica de los compuestos proporcionados en la presente puede determinarse utilizando el Ensayo de Flujo de  $\text{Ca}^{++}$  de CHRM4 descrito en la Sección 8.2 a continuación.

En virtud de su actividad agonista del receptor M4, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser útiles en el tratamiento de:

- Psicosis, incluyendo a la psicosis asociada con la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático, y demencia frontotemporal;
- Trastornos del Movimiento Hiperquinético, que incluyen pero no se limitan a Síndrome de Tourette, corea y disquinesia tardía;
- Disfunción cognitiva, que incluye pero no se limitan a disfunción cognitiva asociada con la esquizofrenia, Enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, trastorno esquizoafectivo, y depresión; y/o
- Trastornos por Uso de Sustancias.

En una realización, en la presente se proporciona un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata por medio de un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento. En una realización adicional, la afección, enfermedad o trastorno es la psicosis, que incluye pero no se limita a, psicosis asociada con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer,

Enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático, y demencia frontotemporal. En una realización específica, la psicosis está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona un método de tratamiento de un trastorno del movimiento hiperquinético, tal como síndrome de Tourette, corea o disquinesia tardía, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, o demencia frontotemporal. En una realización específica, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona un método de tratamiento de la disfunción cognitiva, tal como la disfunción cognitiva asociada con la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, trastorno esquizoafectivo, o depresión, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento. En una realización específica, la disfunción cognitiva está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona un método de tratamiento de trastornos por uso de sustancias que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

En una realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona a partir de una afección, enfermedad o trastorno que se trata por medio de un agonista del receptor M4. En otra realización, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de la lista mencionada anteriormente, de modo adecuado, la psicosis, que incluye pero no se limita a, psicosis asociada con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático, y demencia frontotemporal. En una realización específica, la psicosis está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un trastorno del movimiento hiperquinético, tal como síndrome de Tourette, corea o disquinesia tardía. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, o demencia frontotemporal. En una realización específica, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la disfunción cognitiva, por ejemplo, disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, trastorno esquizoafectivo, o depresión. En una realización específica, la disfunción cognitiva está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en los trastornos por uso de sustancias.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento. En una realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata por medio de un agonista del receptor M4. En otra realización, la afección, enfermedad o trastorno es la psicosis, que incluye pero no se limita a, psicosis asociada con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático, y demencia frontotemporal.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperquinético, tal como síndrome de Tourette, corea o disquinesia tardía. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, o demencia frontotemporal. En una realización específica, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la disfunción cognitiva, por ejemplo, disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, trastorno esquizoafectivo, o depresión. En una realización específica, la disfunción cognitiva está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de trastornos por uso de sustancias.

En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata por medio de un agonista del receptor M4. En una realización adicional, la afección, enfermedad o trastorno se selecciona de la lista mencionada anteriormente, de modo adecuado, la psicosis, que incluye pero no se limita a, psicosis asociada con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, trastorno de estrés postraumático, y demencia frontotemporal. En una realización específica, la psicosis está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para utilizar en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperquinético, tal como síndrome de Tourette, corea o disquinesia tardía. En algunas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer, o demencia frontotemporal. En una realización específica, el trastorno del movimiento hiperquinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de la disfunción cognitiva, por ejemplo, disfunción cognitiva asociada con la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, trastorno esquizoafectivo, o depresión. En una realización específica, la disfunción cognitiva está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar en el tratamiento de trastornos por uso de sustancias.

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse ya sea simultáneamente con, o antes o después, de uno o más agentes terapéuticos. Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) pueden administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, el cual es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un sujeto en combinación con un compuesto proporcionado en la presente.

En las terapias de combinación proporcionadas en la presente, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) y el otro agente terapéutico pueden fabricarse y/o formularse por el mismo o diferentes fabricantes. Además, los compuestos proporcionados en la presente y el otro terapéutico pueden traerse conjuntamente en una terapia de combinación: (i) antes del lanzamiento del producto combinado a los médicos (*por ejemplo*, en el caso de un kit que comprende un compuesto proporcionado en la presente y el otro agente terapéutico); (ii) por los propios médicos (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en los propios pacientes, *por ejemplo*, durante la administración secuencial de un compuesto proporcionado en la presente y el otro agente terapéutico.

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse con un antipsicótico, de modo adecuado, un antipsicótico de primera generación tales como clorpromazina (torazina), haloperidol, mesoridazina, tioridazina, tiotixeno, pimozida, flufenazina o perfenazina, un antipsicótico de segunda generación tales como clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, ziprasidona, lurasidona, pimavanserina o paliperidona. En ciertas realizaciones, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse con un antipsicótico y un inhibidor de la colinesterasa, tales como donepizil, tartrato de rivastigmina, galantamina, tacrina o memantina. En ciertas realizaciones, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse con un

antipsicótico y un estabilizador del estado de ánimo, tales como litio, divalproex sódico, carbamazepina o lamotrigina.

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse con un antidepresivo, de modo adecuado, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina tales como sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, paroxetina o citalopram, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina tales como vortioxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnacipran, duloxetine o levomilnacipran, un antidepresivo de fenilpiperazina tales como nefazodona, vilazodona o trazodona, inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa tales como moclobemida, agonistas de melatonina tales como agomelatina, agonistas de serotonina tales como mirtazapina, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato tales como esketamina y ketamina, e inhibidores de la monoamina oxidasa tales como tranilcipromina, fenelzina, selegilina transdérmica o isocarboxazida.

Un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en conjunto con tratamiento psicológico estandarizado, por ejemplo, en terapia individual o grupal. En otra realización, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en conjunto con terapia psicosocial o conductual ya sea a través de tratamiento psicológico estandarizado o a través de asistencia por computadora. En cierta realización, la asistencia por computadora es por medio de un dispositivo digital o electrónico tales como herramientas en línea, teléfonos inteligentes, computadoras portátiles, tabletas, dispositivos inalámbricos o Aplicaciones de salud.

En una realización adicional, en la presente se proporciona un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de un antipsicótico a un sujeto que necesita de dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antipsicótico, y un inhibidor de la colinesterasa a un sujeto que necesita de dicho tratamiento. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la

administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antipsicótico, y un estabilizador del estado de ánimo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

En una realización adicional, en la presente se proporciona un método de tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y de un antidepresivo a un sujeto que necesita de dicho tratamiento.

En una realización adicional, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4, en donde el uso se combina con un antipsicótico. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4, en donde el uso se combina con un antipsicótico y un inhibidor de la colinesterasa. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4, en donde el uso se combina con un antipsicótico y un estabilizador del estado de ánimo.

En una realización adicional, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4, en donde el uso se combina con un antidepresivo.

En una realización adicional, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 en donde el uso se combina con un antipsicótico. En ciertas realizaciones, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 en donde el uso se combina con un antipsicótico y un inhibidor de la colinesterasa. En ciertas

realizaciones, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 en donde el uso se combina con un antipsicótico y un estabilizador del estado de ánimo.

En una realización adicional, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 en donde el uso se combina con un antidepresivo.

En una realización adicional, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4, en donde el uso se combina con terapia psicosocial o conductual asistida por computadora.

En una realización adicional, en la presente se proporciona un método para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con terapia psicosocial o conductual asistida por computadora.

En una realización adicional, en la presente se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata por medio de un agonista del receptor M4 en donde el uso se combina con terapia psicosocial o conductual asistida por computadora.

### **6.5. Métodos de elaboración**

Los compuestos proporcionados en la presente pueden elaborarse por medio de una variedad de métodos, incluyendo la química estándar. Las vías de síntesis adecuadas se representan en los esquemas a continuación.

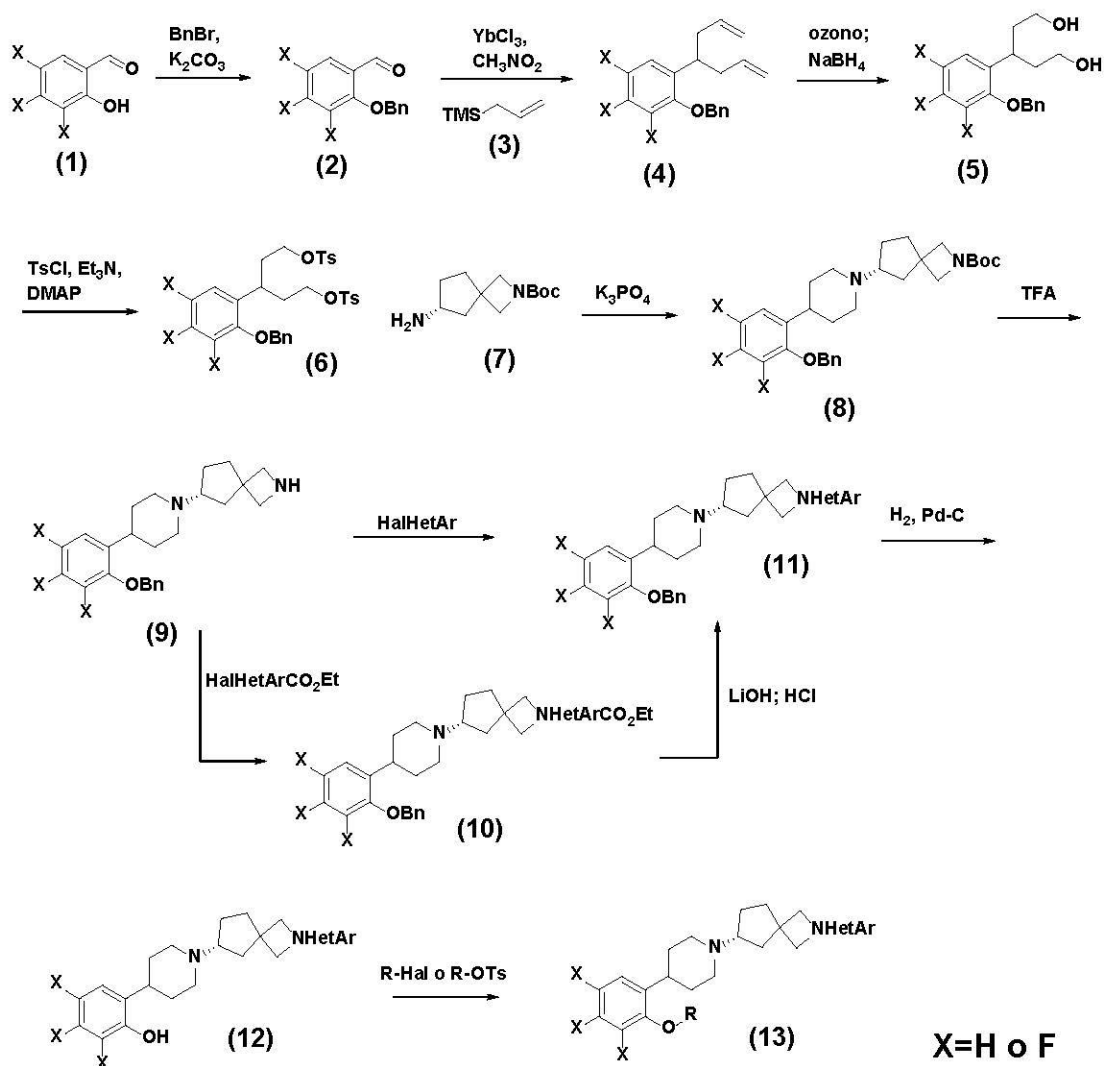
Los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse por medio de métodos conocidos en la materia de síntesis orgánica como se establece en parte por los siguientes esquemas de síntesis. En los esquemas descriptos a continuación, se comprende bien que se emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando es necesario de acuerdo con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar

de síntesis orgánica (véase T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis,” Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como también las condiciones de la reacción y el orden de su ejecución, deberán ser coherentes con la preparación de los compuestos proporcionados en la presente.

Los expertos en la materia reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos proporcionados en la presente. En consecuencia, los compuestos proporcionados en la presente incluyen ambos posibles estereoisómeros e incluyen no solamente los compuestos racémicos sino también los diastereómeros y/o enantiómeros individuales. Cuando un compuesto proporcionado en la presente se desea como un enantiómero o diastereómero único, éste puede obtenerse por medio de síntesis estereoespecífica o por medio de resolución del producto final o de cualquier intermediario conveniente. La resolución del producto final, de un intermediario, o de un material de partida puede efectuarse por medio de cualquier método adecuado conocido en la materia. Véase, por ejemplo, “Stereochemistry of Organic Compounds” por E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse de acuerdo con la secuencia que se muestra en el Esquema 1 a continuación.

## Esquema 1

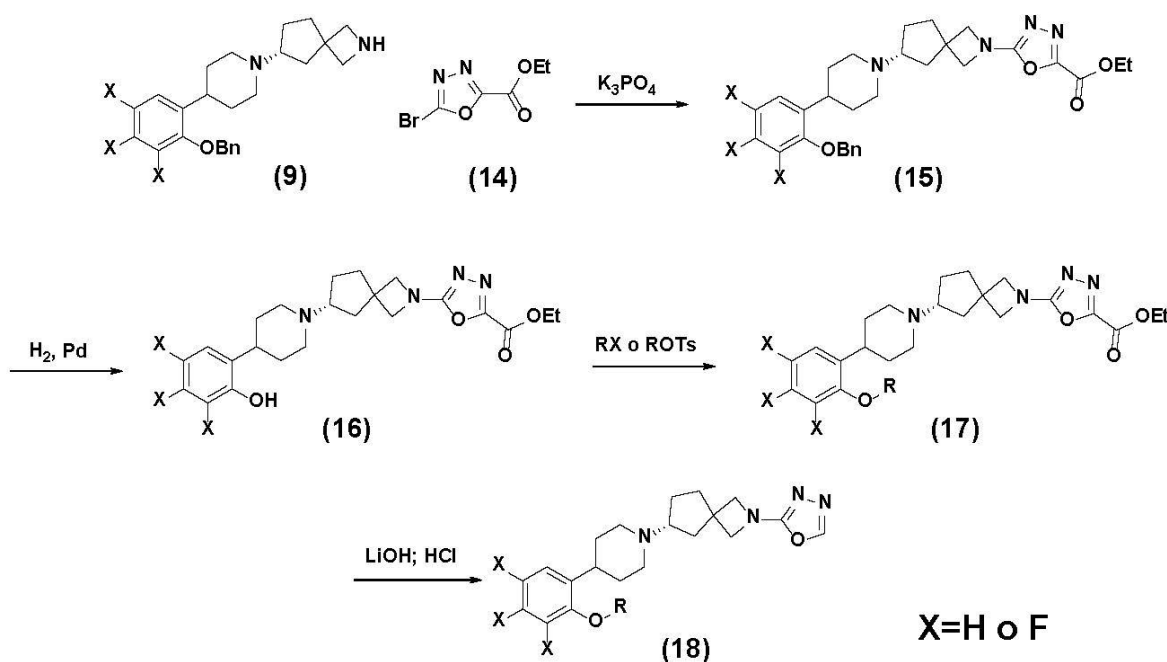


En el Esquema 1, el aldehído **1** puede alquilarse con bromuro de bencilo para generar el aldehído protegido **2**, el cual puede luego alilarse con aliltrimetilsilano con un ácido de Lewis tal como cloruro de iterbio para proporcionar el compuesto bis-alilado **4**. Los dos grupos vinilo pueden oxidarse con un oxidante tal como ozono y en la posterior presencia de una fuente de hidruro tal como borohidruro de sodio puede generarse un diol tal como el compuesto **5**. Luego, el diol puede activarse con cloruro de tosilo para generar el diol activo **6**, el cual puede reaccionar con una amina, tal como la amina **7**, en presencia de una base tal como fosfato de potasio para proporcionar la amina terciaria **8**. Este compuesto puede desprotegerse en presencia de un ácido

tal como ácido trifluoroacético para generar una amina libre, tal como la amina **9**. La amina libre puede reaccionar con un haluro de heteroarilo bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica o de Buchwald-Hartwig para producir un compuesto heteroarilo tal como **11**. Alternativamente, el grupo heteroarilo puede contener un éster etílico tal como en **10**, el cual puede luego hidrolizarse con una base acuosa tal como hidróxido de litio y luego descarboxilarse con un ácido tal como ácido clorhídrico para proporcionar el heteroarilo descarboxilado **10**. El fenol puede luego desprotegerse tal como por medio de catálisis de hidrógeno y paladio para producir un fenol libre tal como **12**, el cual puede luego alquilarse con un haluro o tosilato para proporcionar compuestos tales como **13**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se representa en el Esquema 2 a continuación.

Esquema 2

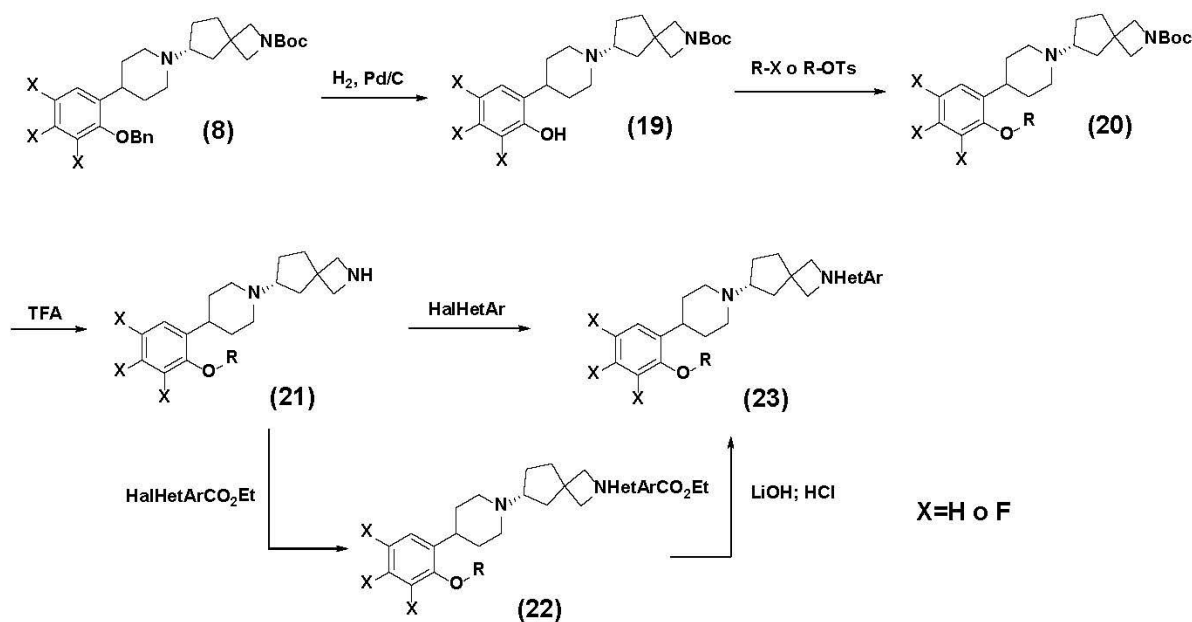


En el Esquema 2, la amina libre **9** puede reaccionar con el bromo-oxadiazol **14** en presencia de una base tal como fosfato de potasio para generar el oxadiazol **15**. El grupo bencilo puede posteriormente desprotegerse con catálisis de hidrógeno y paladio para producir un fenol tal como **16** el cual puede además reaccionar con un tosilato o haluro de alquilo para proporcionar fenoles

sustituídos tales como **17**. El grupo etilo puede luego hidrolizarse con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede descarboxilarse con un ácido tal como ácido clorhídrico para generar oxadiazoles mono-sustituídos tales como **18**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 3 a continuación.

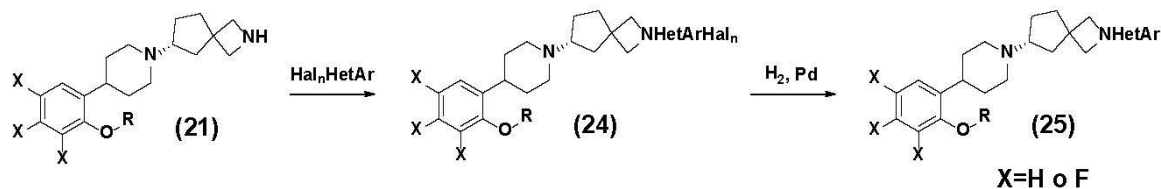
**Esquema 3**



En el Esquema 3, los compuestos tales como **8** del Esquema 1 pueden desprotegerse con catálisis de hidrógeno y paladio para generar fenoles libres tales como **19** que pueden elaborarse más aún con un tosilato o haluro de alquilo para producir un fenol sustituido tal como **20**. La amina puede luego desprotegerse con un ácido tal como ácido trifluoroacético para producir una amina libre tal como **21** que puede reaccionar con un haluro de heteroarilo bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica o de Buchwald-Hartwig para proporcionar un heteroarilo tal como **23**. Alternativamente, la amina libre **21** puede reaccionar con un haluro de heteroarilo también sustituido con un éster etílico para producir un compuesto tal como **22**. El éster etílico puede luego hidrolizarse con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede descarboxilarse con un ácido tal como ácido clorhídrico para generar ejemplos tales como **23**.

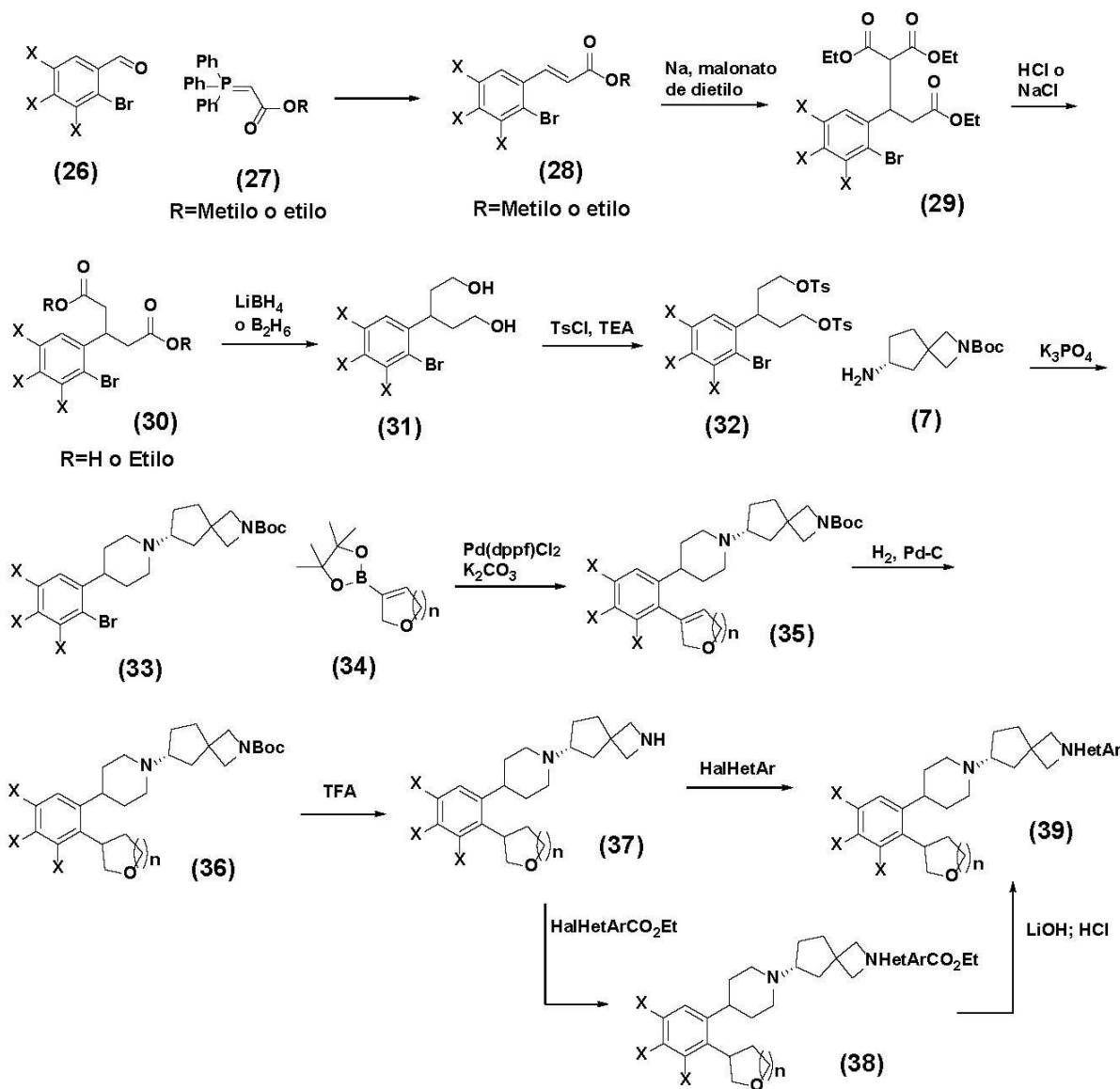
Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 4 a continuación.

## Esquema 4



En el Esquema 4, los compuestos tales como **21** del Esquema 3 pueden reaccionar con heteroarilos que contienen múltiples halógenos para proporcionar heteroarilos sustituidos tales como **24**. Estos halógenos también pueden reducirse con hidrógeno bajo catálisis de paladio para producir heteroarilos deshalogenados tales como **25**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente también pueden prepararse como se muestra en el Esquema 5 a continuación.

## Esquema 5

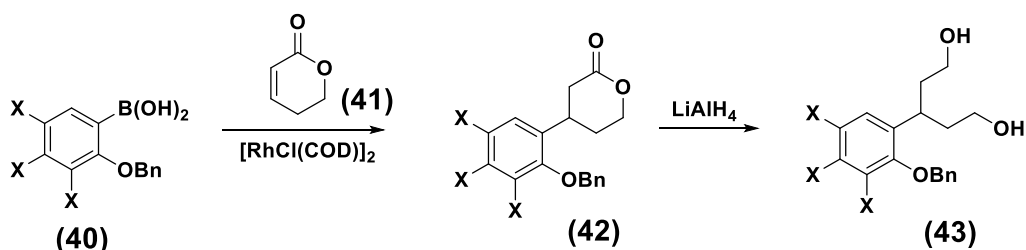


En el Esquema 5, un aldehído tal como **26** puede reaccionar con un reactivo de fósforo tal como **27** para generar un éster insaturado tal como **28**. El éster puede luego reaccionar con malonato de dietilo para generar un triéster tal como **23** el cual puede descarboxilarse con un ácido tal como ácido clorhídrico o cloruro de sodio para generar un diácido o diéster tal como **30**. Un diol tal como **31** puede luego generarse con un agente reductor tal como borano o borohidruro de litio y el diol puede activarse con cloruro de tosilo. La exposición del ditosilato **32** a una amina tal

como **7** en presencia de una base tal como fosfato de potasio puede luego producir una amina terciaria tal como **33**. El bromuro de arilo **33** puede luego utilizarse como un sustrato en un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con un éster borónico tal como **34** en presencia de base y catalizador de paladio. Un anillo insaturado tal como **35** puede luego reducirse tal como con catalizador de paladio e hidrógeno para producir un anillo saturado tal como **36**. La amina puede luego desprotegerse con un ácido tal como ácido trifluoroacético y la amina libre resultante **37** puede reaccionar con un haluro de heteroarilo bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica o de Buchwald-Hartwig para producir ejemplos tales como **39**. Alternativamente, las aminas libres tales como **31** pueden reaccionar con un haluro de heteroarilo que contiene un éster etílico para proporcionar un heteroarilo sustituido con éster tal como **38**. El éster puede luego hidrolizarse con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede descarboxilarse para producir ejemplos tales como **39**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 6 a continuación.

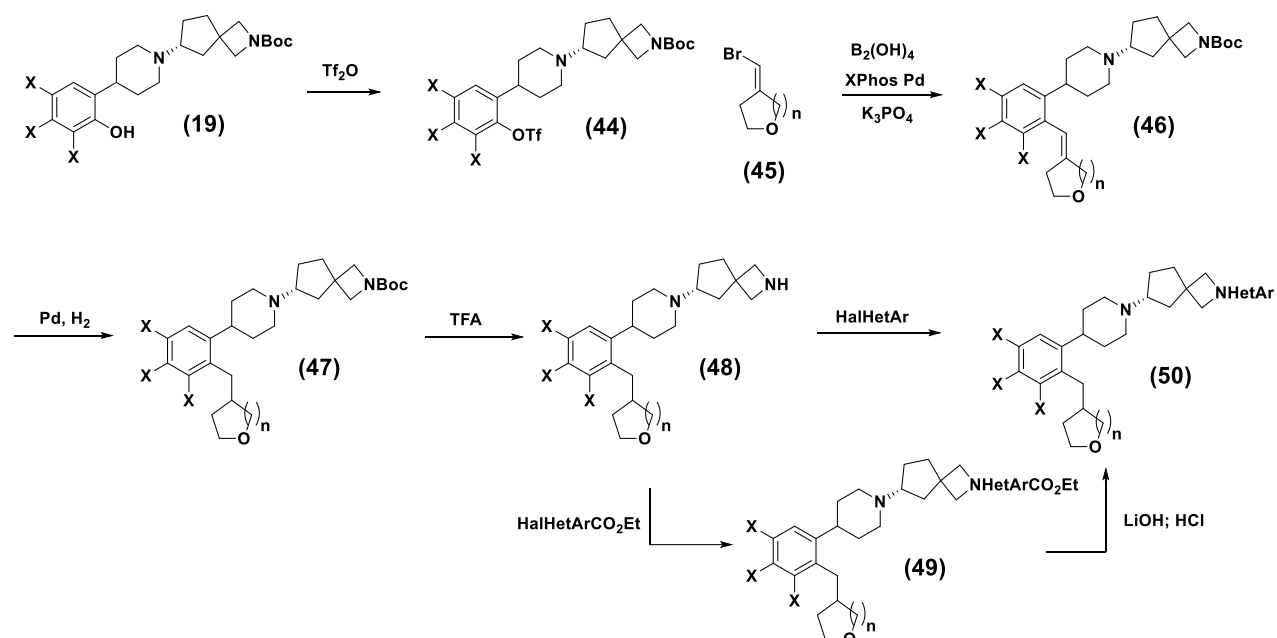
**Esquema 6**



En el Esquema 6, un ácido borónico tal como **40** puede reaccionar con una lactona insaturada tal como **41** bajo catálisis de rodio para proporcionar una lactona saturada tal como **42**. La lactona puede luego reducirse con un agente reductor tal como borohidruro de litio para producir un diol tal como **43**. Los dioles tales como **43** pueden luego cruzarse con la ruta de síntesis que se muestra en el Esquema 1.

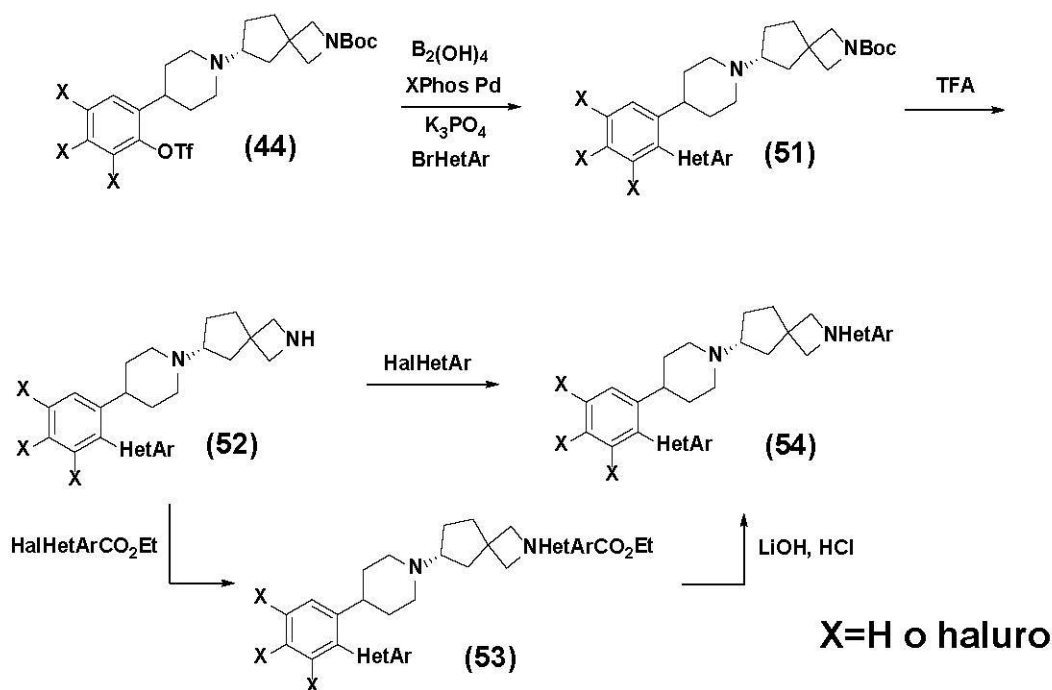
Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 7 a continuación.

## Esquema 7



En el Esquema 7, los fenoles libres tales como **19** pueden activarse como triflatos tales como **44**. Los triflatos tales como **44** pueden transformarse en ácido borónico tal como con tetrahidroxidiboro con catálisis de paladio y el ácido borónico resultante puede reaccionar con bromuros de vinilo tales como **45** para formar compuestos insaturados tales como **46**. Los compuestos tales como **46** pueden reducirse con hidrógeno en presencia de paladio para generar compuestos saturados tales como **47**, los cuales pueden desprotegerse con un ácido tal como TFA. La amina libre generada puede luego reaccionar con un haluro de heteroarilo bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica o de Buchwald-Hartwig para generar ejemplos tales como **50**. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un haluro de heteroarilo que contiene un éster etílico para generar un éster tal como **49**. El éster puede luego hidrolizarse con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede luego descarboxilarse con un ácido acuoso tal como HCl para proporcionar ejemplos tales como **50**.

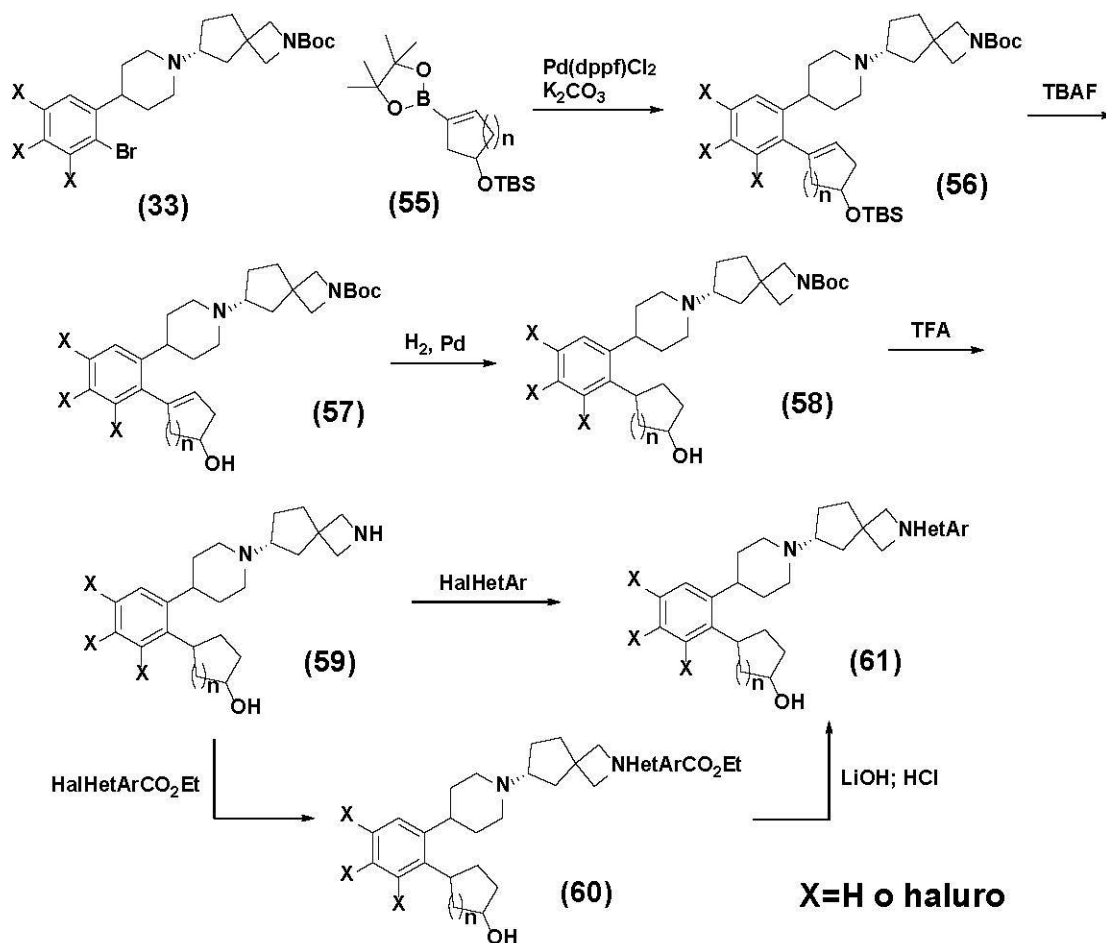
## Esquema 8



En el Esquema 8, los triflatos de arilo tales como **44** pueden activarse con tetrahidroxidiboro con catálisis de paladio y luego reaccionar con bromuros de heteroarilo en presencia de paladio para generar compuestos de heteroarilo tales como **51**. La amina puede luego desprotegerse con un ácido tal como TFA para generar aminas libres tales como **52** que pueden reaccionar con un haluro heteroaromático bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica o de Buchwald-Hartwig para generar ejemplos tales como **54**. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un haluro heteroaromático que contiene un éster etílico para producir ésteres tales como **53**. El éster puede luego hidrolizarse con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede descarboxilarse con un ácido tal como HCl para proporcionar ejemplos tales como **54**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 9 a continuación.

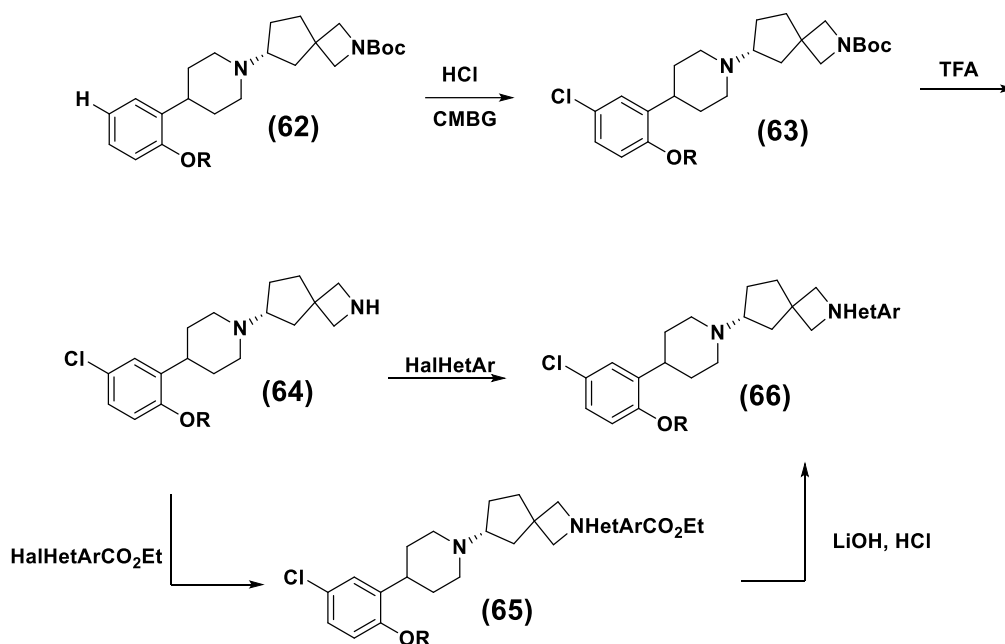
## Esquema 9



En el Esquema 9, un bromuro de arilo tal como **33** puede hacerse reaccionar con un ácido cicloalquil borónico tal como **55** para proporcionar anillos insaturados tales como **56**. El alcohol puede luego desprotegerse con una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio para proporcionar alcoholes libres tales como **57** y la olefina puede luego reducirse con catálisis de hidrógeno y paladio para proporcionar anillos saturados tales como **58**. La amina puede luego desprotegerse con un ácido tal como ácido trifluoroacético y la amina libre resultante **59** puede reaccionar con un haluro heteroaromático para proporcionar ejemplos tales como **61**. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un haluro heteroaromático que contiene un éster para proporcionar ésteres tales como **60**. El éster puede luego hidrolizarse con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede luego descarboxilarse con un ácido tal como HCl para proporcionar ejemplos tales como **61**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 10.

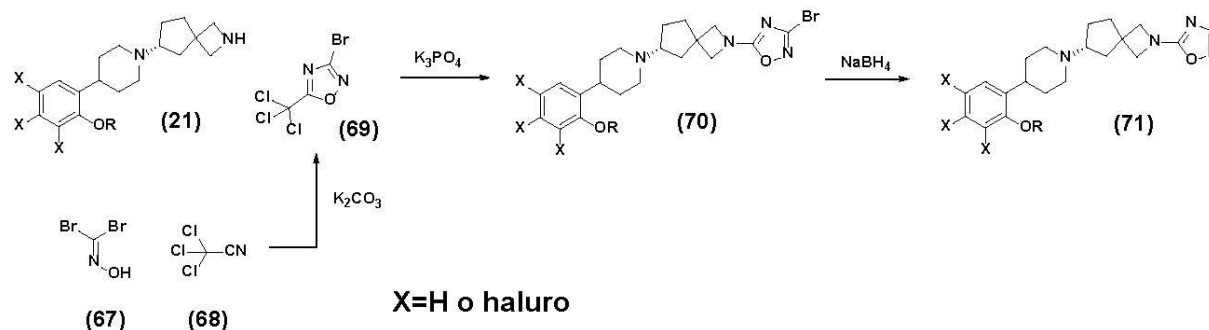
Esquema 10



En el Esquema 10, un intermediario con un hidrógeno en la posición cinco tal como **62** puede clorarse con un reactivo tal como CMBG en presencia de HCl para proporcionar anillos arilo clorados tales como **63**. El grupo Boc puede luego eliminarse para proporcionar aminas libres tales como **64** y la amina libre puede luego reaccionar con un heteroaromático que contiene halógeno bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica o de Buchwald-Hartwig para proporcionar ejemplos tales como **66**. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un heteroaromático que contiene un éster etílico para generar ésteres tales como **65**. El éster puede luego hidrolizarse por una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede descarboxilarse con un ácido tal como HCl para proporcionar ejemplos tales como **66**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 11.

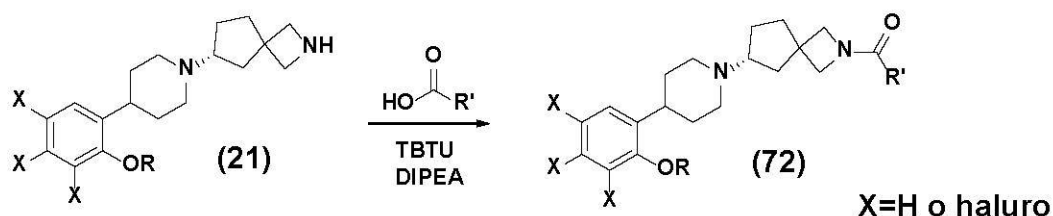
## Esquema 11



En el Esquema 11, los compuestos dibromo tales como **67** pueden combinarse con nitrilos tales como **68** para generar oxadiazoles tales como **69**. Éstos pueden combinarse con aminas libres tales como **21** para producir bromo oxadiazoles tales como **70**. El bromo puede luego eliminarse con un agente reductor tal como borohidruro de sodio para producir ejemplos tales como **71**.

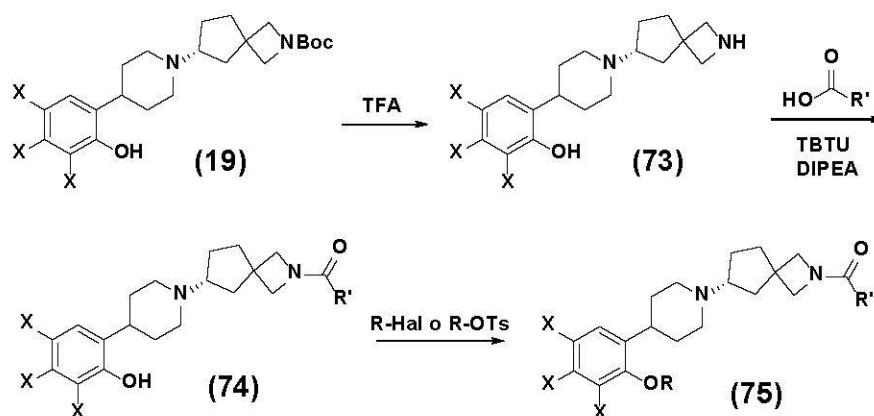
Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 12 a continuación.

## Esquema 12



En el Esquema 12, las aminas libres tales como **21** pueden hacerse reaccionar con un ácido en presencia de un reactivo formador de enlaces amida tal como TBTU y una base tal como DIPEA para generar amidas tales como **72**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 13 a continuación.

## Esquema 13

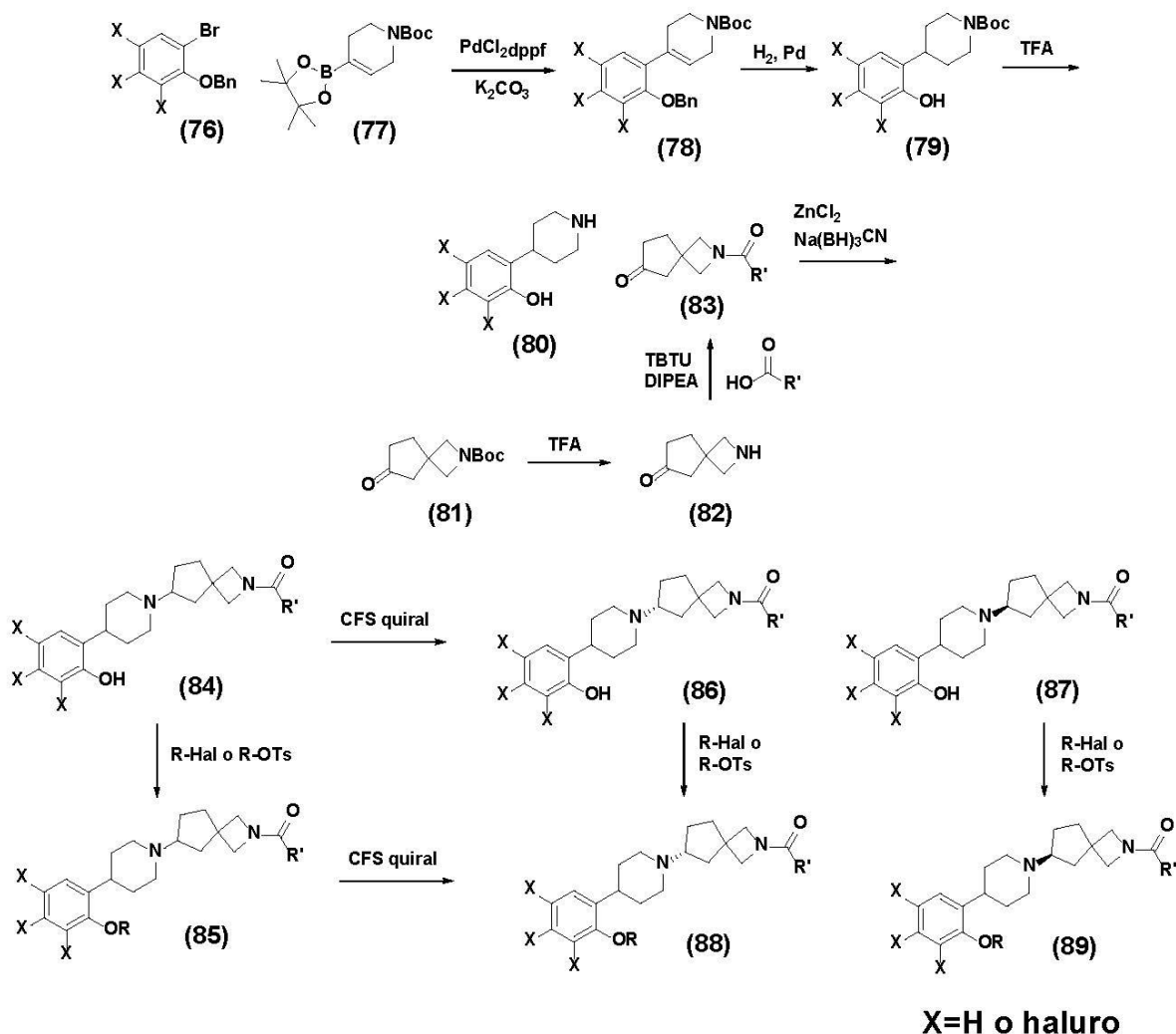


**X=H o haluro**

En el Esquema 13, las aminas protegidas tales como **19** pueden desprotegerse por un ácido tal como TFA y las aminas resultantes tales como **73** pueden reaccionar con un ácido en presencia de un reactivo formador de enlaces amida tal como TBUTU y una base tal como DIPEA para generar amidas tales como **74**. El fenol libre puede luego alquilarse con un tosilato o haluro de alquilo para generar ejemplos tales como **75**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 14 a continuación.

## Esquema 14

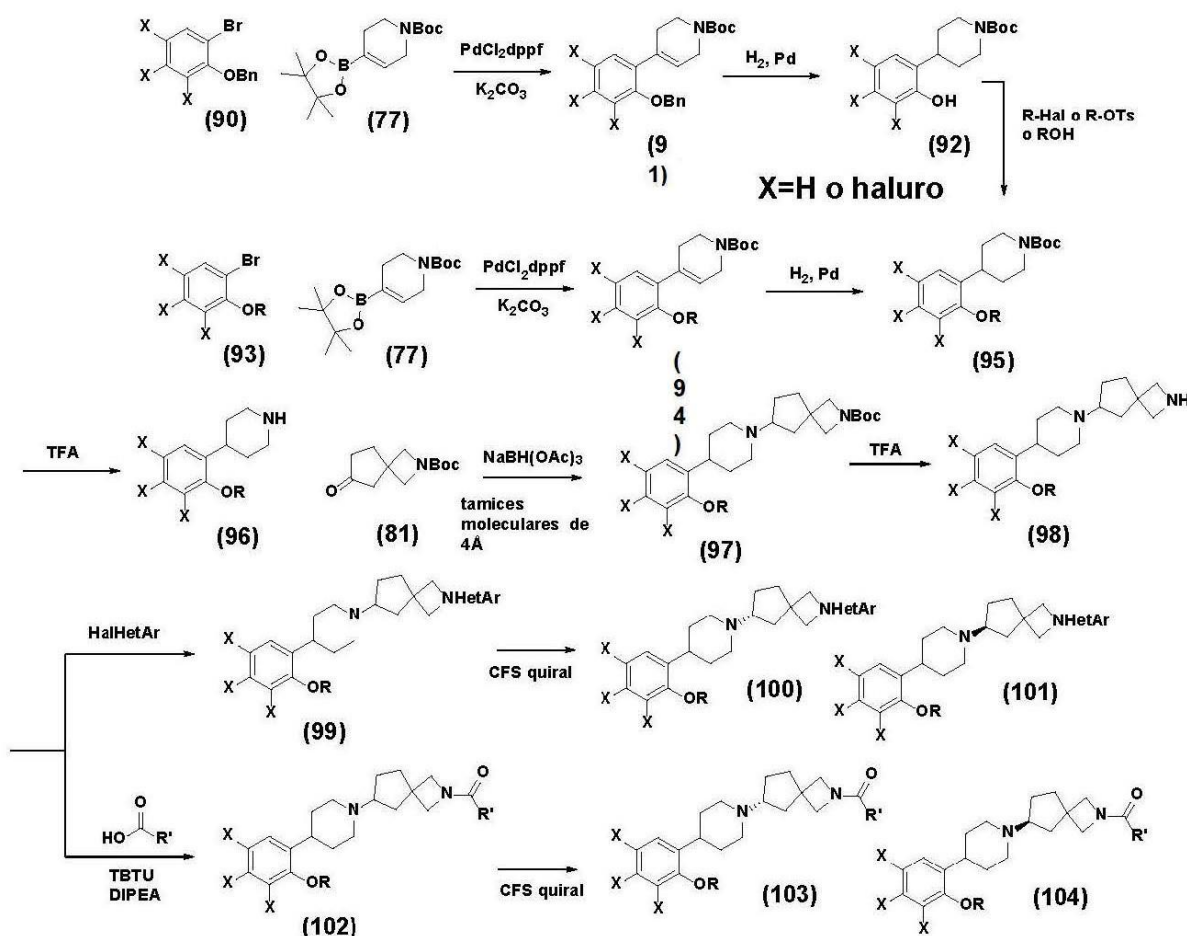


En el Esquema 14, los bromuros de arilo tales como **76** pueden reaccionar con ésteres de vinil pinacol tales como **77** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para generar piperidinas insaturadas tales como **78**. La olefina puede reducirse y el grupo bencilo puede luego eliminarse con catalizador de paladio e hidrógeno para generar fenoles tales como **79**. La amina puede luego desprotegerse con un ácido tal como TFA para generar aminas libres tales como **80**. De manera concurrente, las aminas tales como **81** pueden desprotegerse con un ácido tal como TFA y la amina libre resultante **82** puede reaccionar con un ácido en presencia de un reactivo formador de enlaces amida tal como TBTU y una base tal como DIPEA para generar amidas tales como **83**. Las aminas libres tales como **80** pueden luego reaccionar con cetonas tales como **83** en presencia de un ácido

de Lewis tal como cloruro de zinc y un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio para generar aminas terciarias tales como **84**. El fenol puede luego alquilarse para generar fenoles sustituidos tales como **85** y los enantiómeros individuales tales como **88** y **89** pueden luego resolverse a través de CFS quiral. Alternativamente, los enantiómeros individuales de los fenoles tales como **84** pueden separarse utilizando CFS quiral para generar los enantiómeros individuales tales como **86** y **87** y el fenol libre en los compuestos tales como éste puede reaccionar con un haluro de alquilo o tosilato de alquilo para generar enantiómeros únicos tales como **88** y **89**.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 15 a continuación.

Esquema 15

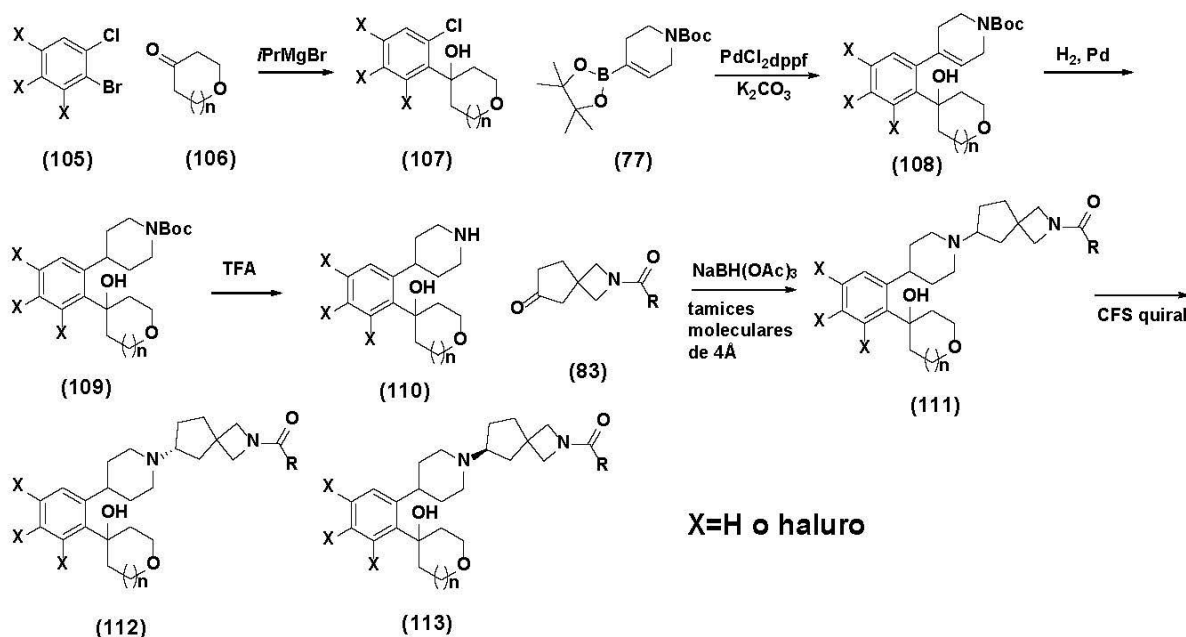


En el Esquema 15 los bromuros de arilo tales como **90** pueden reaccionar con ésteres borónicos de pinacol tales como **77** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para generar piperidinas insaturadas tales como **91**. El grupo bencilo puede reducirse con catálisis de hidrógeno y paladio

para generar fenoles libres tales como **92** y el fenol puede reaccionar con un haluro de alquilo o tosilato de alquilo o alcohol bajo condiciones de Mitsunobu para generar fenoles sustituidos tales como **95**. Alternativamente, los bromuros de arilo tales como **93** pueden hacerse reaccionar con un éster borónico de pinacol como **77** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para generar piperidinas insaturadas tales como **94**. La olefina puede reducirse con catálisis de hidrógeno y paladio para proporcionar compuestos tales como **95**, los cuales pueden desprotegerse con un ácido tal como TFA para generar aminas libres tales como **96**. La amina puede reaccionar con cetonas tales como **81** con un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio y un agente deshidratante tal como tamices moleculares de 4Å para generar aminas terciarias tales como **97**. La amina puede luego desprotegerse con un ácido tal como TFA para generar aminas libres tales como **98**. La amina libre puede reaccionar con un haluro heteroaromático bajo condiciones de sustitución aromática nucleofílica o de Buchwald-Hartwig para generar heteroarilos tales como **99**. Estos compuestos pueden luego resolverse en enantiómeros individuales tales como **100** y **101** utilizando CFS quirál. Alternativamente, las aminas libres tales como **98** pueden reaccionar con un ácido en presencia de un reactivo formador de enlaces amida tal como TBTU y una base tal como DIPEA para generar amidas tales como **102**. Los enantiómeros individuales tales como **103** y **104** pueden luego resolverse con CFS quirál.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se describe en el Esquema 16 a continuación.

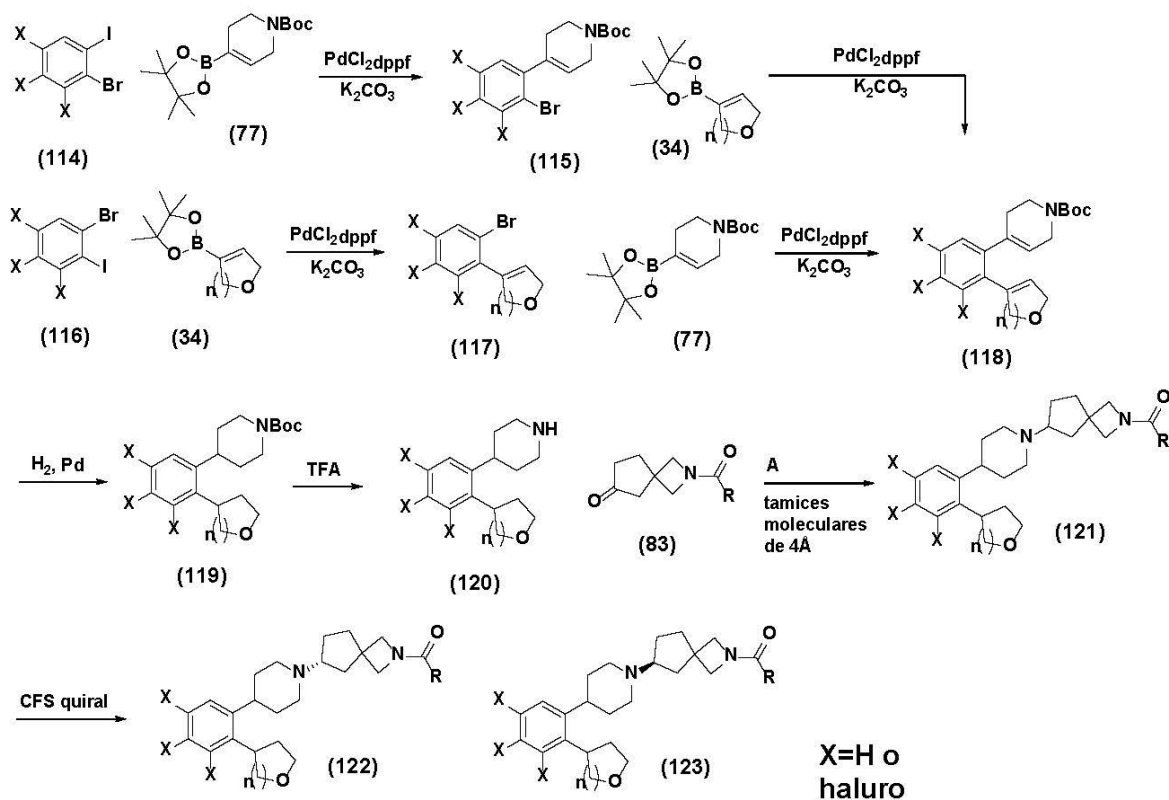
## Esquema 16



En el Esquema 16, los bromuros de arilo tales como **105** pueden reaccionar con cetonas tales como **106** en presencia de un organometálico tal como bromuro de *iso*-propil magnesio para producir alcoholes terciarios tales como **107**. El cloruro de arilo puede luego reaccionar con ésteres borónicos de pinacol tales como **77** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para producir piperidinas insaturadas tales como **108**. La olefina puede luego reducirse con catálisis de hidrógeno y paladio para producir piperidinas tales como **109** y la amina puede desprotegerse con un ácido tal como TFA para generar aminas libres tales como **110**. La amina puede luego reaccionar con cetonas tales como **83** en presencia de un agente deshidratante tal como tamices moleculares de 4Å y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para producir aminas terciarias racémicas tales como **111**. Los enantiómeros individuales **112** y **113** pueden luego resolverse con CFS quiral.

Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden prepararse como se muestra en el Esquema 17 a continuación.

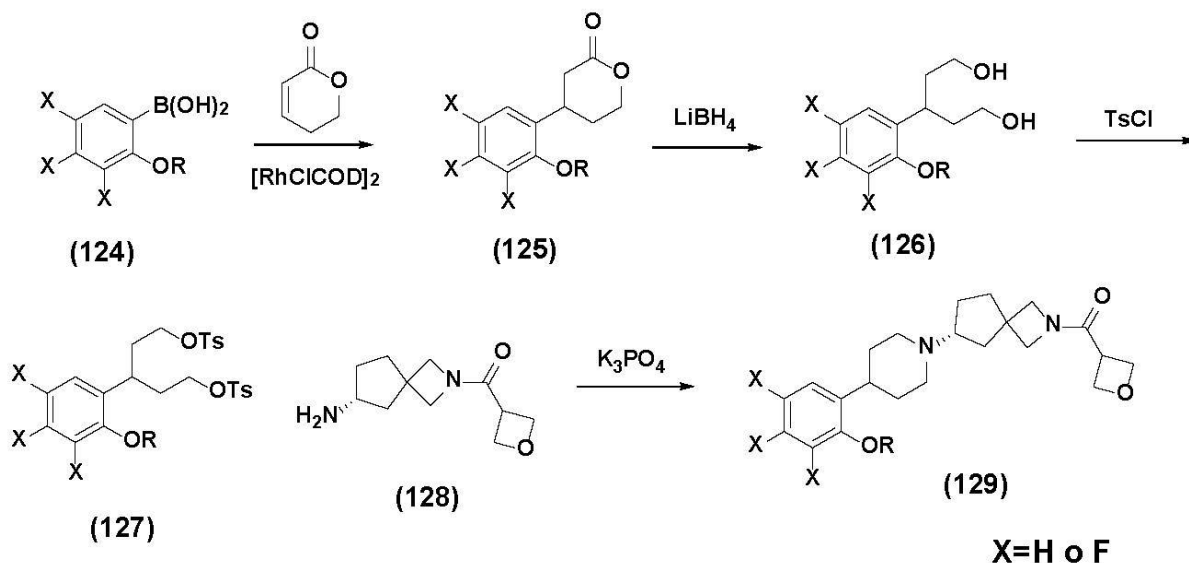
## Esquema 17



En el Esquema 17, los yoduros de arilo tales como **114** pueden reaccionar con ésteres borónicos de pinacol tales como **77** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para generar piperidinas insaturadas tales como **115**. El bromuro de arilo puede luego reaccionar con ésteres borónicos de pinacol tales como **34** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para generar anillos insaturados tales como **118**. Alternativamente, los yoduros de arilo tales como **116** pueden reaccionar con pinacol ésteres tales como **34** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para producir anillos insaturados tales como **117**. El bromuro de arilo puede luego reaccionar con ésteres borónicos de pinacol tales como **77** bajo condiciones de Suzuki-Miyaura para generar piperidinas insaturadas tales como **118**. La olefina puede luego reducirse con catálisis de hidrógeno y paladio para generar piperidinas saturadas tales como **119**, las cuales pueden desprotegerse con un ácido tal como TFA para generar aminas libres tales como **120**. La amina puede luego reaccionar con cetonas tales como **83** en presencia de un agente deshidratante tal como tamices moleculares de 4Å y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para producir aminas terciarias tales como **121**. Los

enantiómeros individuales **122** y **123** pueden luego resolverse con CFS quirál. Alternativamente, los compuestos proporcionados en la presente pueden describirse como se describe en el Esquema 18 a continuación.

Esquema 18



En el Esquema 18, el ácido borónico **124** puede combinarse con una lactona insaturada bajo catálisis de rodio para generar lactonas saturadas tales como **125**. La lactona puede luego reducirse a un diol tal como **126** utilizando un agente reductor tal como borohidruro de litio y el diol resultante puede activarse como un bis-tosilato como **127**. El diol activado puede luego reaccionar con una amina primaria tal como **128** en presencia de una base tal como fosfato de potasio para proporcionar compuestos tales como **129**.

## 7. INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

La divulgación completa de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos citados en la presente se incorpora mediante referencia para todos los propósitos.

## 8. EJEMPLOS

La presente divulgación se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos, los cuales están destinados a ser solamente ilustrativos y no limitativos en modo alguno. Debe comprenderse que se puede recurrir a diversas otras realizaciones, modificaciones, y

equivalentes de los mismos, los cuales pueden sugerirse en sí mismos a los expertos en la materia sin apartarse del espíritu de la presente divulgación y/o del alcance de las reivindicaciones anexas.

### 8.1. Síntesis de intermediarios y ejemplos

Las abreviaturas utilizadas son aquéllas convencionales en la materia o las siguientes:

|                 |                                                                                                                                     |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Å               | angstrom(s)                                                                                                                         |
| AcOH            | ácido acético                                                                                                                       |
| ATP             | adenosín trifosfato                                                                                                                 |
| AUC             | área bajo la curva                                                                                                                  |
| BINAP           | (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)                                                                                           |
| BOC             | <i>tert</i> -Butiloxicarbonilo                                                                                                      |
| BrettPhos Pd G3 | metanosulfonato de [(2-Di-ciclohexilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) |
| <i>t</i> Bu     | <i>tert</i> -butilo                                                                                                                 |
| C               | Celsius                                                                                                                             |
| cAMP            | adenosín monofosfato cíclico                                                                                                        |
| CBMG            | 2-Cloro-1,3-bis(metoxicarbonil)guanidina                                                                                            |
| CDI             | carbonildiimidazol                                                                                                                  |
| DAST            | Trifluoruro de dietilaminoazufre                                                                                                    |
| DCE             | 1,2 dicloroetano                                                                                                                    |
| DCM             | diclorometano                                                                                                                       |
| DEA             | Dietilamina                                                                                                                         |
| DEAD            | Azodicarboxilato de dietilo                                                                                                         |
| DIEA/DIPEA      | N, N-Diisopropiletilamina                                                                                                           |
| DIAD            | Azodicarboxilato de diisopropilo                                                                                                    |
| DME             | 1,2-dimetoxietano                                                                                                                   |
| DMEM            | Medio de Eagle Modificado de Dulbecco                                                                                               |
| DMF             | N,N-dimetilformamida                                                                                                                |
| DMSO            | dimetilsulfóxido                                                                                                                    |
| DPBS            | Solución Salina Tamponada con Fosfato de Dulbecco                                                                                   |

|       |                                                                                                 |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EtOAc | Acetato de etilo                                                                                |
| EtOH  | Alcohol etílico                                                                                 |
| FBS   | Suero Bovino Fetal                                                                              |
| FCC   | cromatografía en columna ultrarrápida                                                           |
| g     | gramo(s)                                                                                        |
| h/hs  | hora(s)                                                                                         |
| HATU  | Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio |
| HBSS  | solución salina equilibrada de Hanks                                                            |
| HBTU  | hexafluorofosfato de (1-) 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazolio            |
| HEPES | ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinoetanosulfónico                                              |
| HOBT  | 1-hidroxi-7-azabenzotriazol                                                                     |
| HPLC  | cromatografía líquida de alta presión                                                           |
| Hz    | Hertz                                                                                           |
| IPA   | alcohol isopropílico                                                                            |
| J     | constante de acoplamiento                                                                       |
| kg    | kilogramo(s)                                                                                    |
| l     | litro(s)                                                                                        |
| LCMS  | cromatografía líquida y espectrometría de masas                                                 |
| Me    | Metilo                                                                                          |
| MHz   | Megahertz                                                                                       |
| mm    | milímetro(s)                                                                                    |
| mM    | milimolar                                                                                       |
| MTBE  | metil <i>terc</i> -butil éter                                                                   |
| MS    | espectrometría de masas                                                                         |
| min   | minuto(s)                                                                                       |
| mg    | miligramo(s)                                                                                    |
| ml    | mililitro(s)                                                                                    |
| mmol  | milimole(s)                                                                                     |
| m/z   | relación masa a carga                                                                           |

|                                    |                                                                                                     |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nm                                 | nanómetro(s)                                                                                        |
| nM                                 | nanomolar                                                                                           |
| RMN                                | resonancia magnética nuclear                                                                        |
| Pd                                 | paladio                                                                                             |
| Pd/C, Pd-C                         | paladio sobre carbono                                                                               |
| Pd(dba) <sub>2</sub>               | bis(dibencilidenoacetona)paladio (0)                                                                |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)                                                             |
| Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>            | dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)                                              |
| PE                                 | éter de petróleo                                                                                    |
| ppm                                | partes por millón                                                                                   |
| psi                                | libras por pulgada cuadrada                                                                         |
| rac                                | racémico                                                                                            |
| RB                                 | de fondo redondo                                                                                    |
| rpm                                | revoluciones por minuto                                                                             |
| TA                                 | temperatura ambiente                                                                                |
| Tr                                 | tiempo de retención                                                                                 |
| RuPhos Pd G2                       | Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) |
| SCX                                | intercambio catiónico fuerte                                                                        |
| SFC                                | Cromatografía de fluidos supercríticos                                                              |
| TBTU                               | tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio                     |
| TC                                 | cultivo de tejidos o tisular                                                                        |
| TEA                                | trietilamina                                                                                        |
| TFA                                | ácido trifluoroacético                                                                              |
| THF                                | tetrahidrofurano                                                                                    |
| TPGS-750-M                         | solución de succinato de metoxipolietilen glicol de DL- $\alpha$ -Tocoferol                         |
| $\mu$ l                            | microlitro(s)                                                                                       |
| $\mu$ M                            | micromolar                                                                                          |
| UPLC                               | cromatografía líquida de ultra rendimiento                                                          |
| UV                                 | ultravioleta                                                                                        |
| Xantphos                           | 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno                                                          |

Xphos Pd G2                      Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II)

### **Procedimientos generales:**

Cuando no se describe una ruta de preparación, el material está disponible comercialmente. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional a menos que se indicara de otra manera. La temperatura ambiente (TA) es de aproximadamente 20-25°C. <sup>1</sup>H RMN se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker y se procesaron con mNOVA. Los cambios químicos se informan como partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (*J*) se informan en Hertz. Las abreviaturas para multiplicidad son: s=singlete, d=doblete, t=triplete, c=cuarteto, dd=doblete de doblete, dt=doblete de triplete, br=ancho.

### **Método de LCMS 1:**

Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna: Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1,7 µm, 21x30 mm; tiempo de ejecución de 2 minutos, 2% solvente B de 0 a 0,1 min, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0,1 a 1,8 min, 98% solvente B durante 0,2 min. Solventes: Solvente A = 0,1% ácido fórmico en agua (v/v), solvente B = 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo (v/v). Volumen de inyección 2-5 µl; Matriz de detección UV 210-400, Detección de masas 120-1250 (ionización por electropulverización); columna a 50°C; velocidad de flujo 1,0 ml/min.

### **Método de LCMS 2:**

Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna: Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1,7 µm 21x50 mm; tiempo de ejecución de 2 minutos, 2% solvente B de 0 a 0,1 min, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0,1 a 1,8 min, 98% solvente B durante 0,2 min. Solventes: Solvente A = 5 mM hidróxido de amonio en agua, solvente B = 5 mM hidróxido de amonio en acetonitrilo. Volumen de inyección 2-5 µl; Matriz de detección UV 210-400, Detección de masas 120-1250 (ionización por electropulverización); columna a 50°C; velocidad de flujo 1,0 ml/min.

### **Método de LCMS 3:**

Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1,7µm 21x30 mm; tiempo de ejecución de 5,2 minutos, 2 → 98% solvente B:solvente A de 0 a 5,15 min, 98% solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: Solvente A = 0,1% ácido fórmico en agua (v/v), solvente B = 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo (v/v). Volumen de

inyección 2-5 ul; Matriz de detección UV 210-400, Detección de masas 120-1600; columna a 50°C, velocidad de flujo 1,0 ml/min.

#### Método de LCMS 4:

Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> 1,7 µm 21x30 mm; tiempo de ejecución de 5,2 minutos, 2 → 98% solvente B: solvente A de 0 a 5,15 min, 98% solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: Solvente A = 5 mM hidróxido de amonio en agua, solvente B = 5 mM hidróxido de amonio en acetonitrilo). Volumen de inyección 2-5 ul; Matriz de detección UV 210-400, Detección de masas 120-1600; columna a 50°C, velocidad de flujo 1,0 ml/min.

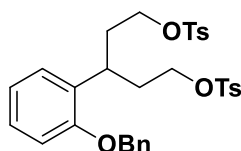
#### Método de LCMS 5:

Instrumento: Agilent 1200 LC/G1956A, detector de matriz de diodos; Columna: Chromolith Flash C<sub>18</sub>, 1,6 micrones 2x25 mm; tiempo de ejecución de 1,5 minutos, 5 → 95% solvente B: solvente A de 0 → 1,2 minutos y luego 95% solvent B de 1,21 → 1,5 minutos. Solventes: Solvente A= 0,0375% TFA en Agua (v/v), Solvente B= 0,01875% TFA en Acetonitrilo (v/v). Volumen de inyección 2-5 ul; Detección UV 220 y 254 nM, Detección de masas 100-1000 (ionización por electropulverización); columna a 50°C; Velocidad de flujo 1,5 ml/min.

#### Método de LCMS 6:

Instrumento: SHIMADZU LCMS-2020, detector de matriz de fotodiodos; Columna: Kinetex EVO C<sub>18</sub>, 5 µm, 1x30 mm; tiempo de ejecución de 1,55 minutos, 5 → 95% solvente B: solvente A de 0 → 1,20 minutos y luego 95% solvente B de 1,21 minutos a 1,55 minutos. Solventes: Solvente A= 0,025% NH<sub>4</sub>OH en agua/v), Solvente B= acetonitrilo. Volumen de inyección 2-5 ul; Detección UV 220 y 254 nM, Detección de masas 100-100 (ionización por electropulverización); columna a 40°C; Velocidad de flujo 1,5 ml/min.

#### Intermediario 1A: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)fenil)pentano-1,5-diilo



#### Paso 1: 4-(2-(benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona

Se añadió gota a gota hidróxido de potasio (3,95 g, 70,3 mmol) en agua (17,50 ml) a una solución de [RhCl(COD)]<sub>2</sub> (0,347 g, 0,703 mmol), ácido (2-(benciloxi)fenil)borónico (disponible

en el comercio, 22,46 g, 98 mmol) y 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (disponible en el comercio, 6,06 ml, 70,3 mmol) en 1,4-dioxano (175 ml) a 0°C durante un período de 2 mins. La temperatura de reacción luego se elevó a 35°C y se agitó durante 16 hs. La reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y 2 M HC (50 ml). La solución acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla cruda luego se purificó por medio de FCC (0 → 60% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (19,49 g, 68,3 mmol).

LCMS: Tr= 1,03 min (Método de LCMS 1); MS m/z 283,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,49 - 7,27 (m, 5H), 7,20 (ddd, J = 14,8, 7,5, 1,8 Hz, 2H), 7,05 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,49 - 4,27 (m, 2H), 3,71 - 3,50 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 17,2, 6,4 Hz, 1H), 2,68 (dd, J = 17,2, 9,8 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H).

### **Paso 2: 3-(2-(benciloxi)fenil)pentano-1,5-diol**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (76 ml, 76 mmol, 1 M en THF) a una solución agitada de 4-(2-(benciloxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (19,49 g, 69,0 mmol) en THF anhidro (400 ml) a 0°C y luego la mezcla de reacción se agitó durante 2 hs a 0°C. La reacción se inactivó por medio de agua (10 ml) a -5°C hasta que cesó la producción de gas y luego una solución de NaOH (25 g) en agua (25 ml) se añadió en porciones a la mezcla a 0°C. Luego se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (300 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 60 min. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para producir el compuesto del título (19,3 g, 64,1 mmol).

LCMS: Tr= 0,85 min (Método de LCMS 1); MS m/z 287,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 - 7,31 (m, 5H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,07 - 6,95 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 3,61 - 3,35 (m, 5H), 1,92 (m, 4H), 1,66 (s, 2H).

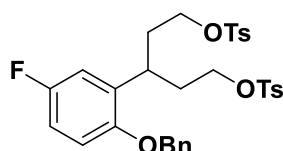
### **Paso 3: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)fenil)pentano-1,5-diilo**

A la solución de 3-(2-(benciloxi)fenil)pentano-1,5-diol (19,31 g, 67,4 mmol) y trietilamina (41,4 ml, 297 mmol) en MeCN (40 ml) a -5°C se le añadió TsCl (28,3 g, 148 mmol) y DMAP (0,824 g, 6,74 mmol). Luego de la adición, la reacción se agitó a TA durante 16 hs. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El DCM se eliminó bajo presión reducida y el crudo se purificó por medio de FCC (0 → 50% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título.

LCMS: Tr= 1,37 min (Método de LCMS 2).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 - 7,63 (m, 4H), 7,46 - 7,33 (m, 5H), 7,30 (s, 4H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,99 - 6,72 (m, 3H), 5,00 (s, 2H), 4,01 - 3,61 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,89 (m, 2H).

**Intermediario 1B: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)pentano-1,5-diilo**



**Paso 1: 4-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona**

Se disolvieron ácido (5-(benciloxi)-2-fluorofenil)borónico (disponible en el comercio, 24 g, 98 mmol), 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (disponible en el comercio, 6,06 ml, 70,3 mmol) y  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  (0,5 g, 1,014 mmol), en dioxano (180 ml) y se enfrió hasta  $-10^\circ\text{C}$ . Luego, se disolvió hidróxido de potasio (4,38 g, 78 mmol) en agua (17,8 ml) y se añadió gota a gota a la solución de dioxano durante 10 min. La reacción luego se calentó hasta  $35^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 horas. La reacción se neutralizó con 1 M HCl (hasta pH 3), luego se concentró al vacío para eliminar el dioxano. El residuo luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x300 ml), los orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por medio de FCC (0  $\rightarrow$  100% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (19,65 g, 78 mmol).

LCMS: Tr= 1,07 min (Método de LCMS 2); MS m/z 301,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Paso 2: 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)pentano-1,5-diol**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (31,2 ml, 71,8 mmol, 2 M THF) a una solución agitada de 4-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (19,6 g, 65,3 mmol) en THF seco (384 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 2 hs a  $-5^\circ\text{C}$  bajo  $\text{N}_2$ . La reacción se inactivó por medio de  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) a  $-5^\circ\text{C}$  hasta que cesó la producción de gas y luego una solución de NaOH (25 g) en agua (25 ml) se añadió en porciones a la mezcla a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (300 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 60 min. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para producir el compuesto del título (17,8 g, 55,6 mmol).

LCMS: Tr= 0,90 min (Método de LCMS 2); MS m/z 304,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

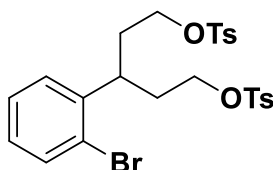
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 – 7,31 (m, 5H), 7,01 – 6,81 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 3,59 – 3,47 (m, 3H), 3,46 – 3,31 (m, 2H), 2,06 – 1,89 (m, 4H), 1,81-1,73 (m, 2H).

**Paso 3: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)pentano-1,5-diilo**

3-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)pentano-1,5-diol (17,8 g, 58,5 mmol) y TEA (35,9 ml, 257 mmol) se disolvieron en MeCN (200 ml) y se enfrió hasta  $-5^\circ\text{C}$ . Se agregaron TsCl (24,53 g, 129 mmol) y DMAP (0,714 g, 5,85 mmol) y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 16 hs. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM (300 ml) y se lavó con agua (1x25 ml) y salmuera (1x25 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0  $\rightarrow$  50% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (22,8 g, 37,2 mmol).

LCMS Tr= 1,37 min (Método de LCMS 2); MS m/z 630,4  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

**Intermediario 1D: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromofenil)pentano-1,5-diilo Wuxi**



**Paso 1: 2-(2-bromofenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trietilo**

Se añadió Na (27,04 g, 1180 mmol) a EtOH (1,5 l) en varios lotes bajo nitrógeno y luego la reacción se agitó a  $25^\circ\text{C}$  hasta que el sólido se disolvió por completo. Luego se añadió malonato de dietilo (188 g, 1180 mmol) a la solución de EtOH y la mezcla resultante se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 0,5 h. Luego, se añadió (E)-3-(2-bromofenil)acrilato de etilo 3 (*J. Med. Chem.* **1990**, 33, 909-918) 150 g, 0,588 mol) a la mezcla, que después se agitó durante 16 horas a  $80^\circ\text{C}$ . La solución luego se concentró y el residuo se purificó por medio de FCC (2-20% EtOAc/PE) para producir el intermediario del título (133 g, 0,320 mol) como un aceite incoloro.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 - 7,48 (m, 1H), 7,30 - 7,18 (m, 2H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 2H), 4,07 - 3,90 (m, 5H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 1,26 - 1,20 (m, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 6H).

**Paso 2: 3-(2-bromofenil)pentanodioato de dietilo**

A una solución de 2-(2-bromofenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trietilo (133 g, 320 mmol) en DMSO (500 ml) se le añadió NaCl (56 g, 960 mmol) y agua (17 g, 960 mmol). La mezcla se agitó a  $160^\circ\text{C}$  durante 6 horas. La mezcla de reacción luego se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con MTBE (3x500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera

(500 ml) se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermediario del título (105 g, 306 mmol) como un aceite amarillo el cual se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 - 7,55 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 2H), 7,10 - 7,08 (m, 1H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 4,09 - 4,04 (m, 4H), 2,79 - 2,70 (m, 4H), 1,19 - 1,15 (m, 6H).

### **Paso 3: 3-(2-bromofenil)pentano-1,5-diol**

A una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (29 g, 765 mmol) en THF (800 ml) enfriada hasta  $0^\circ\text{C}$  se le añadió gota a gota una solución de 3-(2-bromofenil)pentanodioato de dietilo (105 g, 306 mmol) en THF (200 ml). Luego de la adición, la reacción se calentó hasta  $25^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se añadió gota a gota a una solución de 2 N HCl (2 l) y luego se extrajo con EtOAc (3x500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (10-100% EtOAc/DCM (3:1)/PE) para producir un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc (100 ml) y se filtró y se lavó con EtOAc frío (2x50 ml) para proporcionar el intermediario del título (47,2 g, 182 mmol) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,55 - 7,53 (m, 1H), 7,33 - 7,32 (m, 2H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 3,47 - 3,39 (m, 5H), 1,96 - 1,86 (m, 4H).

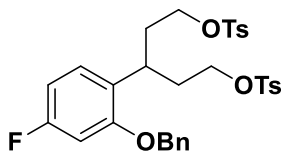
### **Paso 5: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromofenil)pentano-1,5-diilo**

Se disolvió 3-(2-bromofenil)pentano-1,5-diol (10,1 g, 39,0 mmol) en MeCN (200 ml) y se agregaron cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (17,09 g, 90 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,476 g, 3,90 mmol). La solución resultante se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió gota a gota trietilamina (32,4 ml, 234 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta TA y el color de la solución incolora se tornó marrón y luego se volvió turbio. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con 1 N solución de HCl (2x50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por medio de FCC (0 - 50% EtOAc/Heptanos) para obtener un sólido incoloro como el compuesto del título (21,2 g, 35,9 mmol).

LCMS Tr= 1,37 min (Método de LCMS 2); MS m/z 586,1  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,76 - 7,68 (m, 4H), 7,50 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,28 - 7,20 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 3,92-3,86 (m, J = 10,0, 6,2 Hz, 2H), 3,84-3,78 (m, J = 9,9, 7,0 Hz, 2H), 3,47 - 3,31 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 2,04-1,90 (dt, J = 13,2, 7,0 Hz, 4H).

**Intermediario 1E: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)pentano-1,5-diilo**



**Paso 1: 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-(hepta-1,6-dien-4-il)benceno**

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con 2-(benciloxi)-4-fluorobenzaldehído (disponible en el comercio, 23,90 g, 104 mmol) seguido por nitrometano (250 ml). Luego se añadió a la reacción cloruro de iterbio (III) (7,25 g, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 min a TA. Después de 15 min de agitación, se añadió aliltrimetilsilano (41,2 ml, 260 mmol) lentamente durante 5 min. La mezcla se agitó durante la noche a TA. La reacción se concentró y el producto crudo se purificó por medio de FCC (0 → 30% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título como un aceite transparente, incoloro (22,64 g, 72,6 mmol).

LCMS: Tr= 1,43 min (Método de LCMS 1).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 - 7,19 (m, 5H), 6,97 (dd, 1H), 6,61 - 6,47 (m, 2H), 5,57 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,90 - 4,78 (m, 4H), 3,19 (t, 1H), 2,29 (m, 4H).

**Paso 2: 3-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)pentano-1,5-diol**

Se disolvió 2-(benciloxi)-4-fluoro-1-(hepta-1,6-dien-4-il)benceno (22,64 g, 76 mmol) en MeOH (450 ml) y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Luego, se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción durante 120 min, durante cuyo tiempo la reacción se tornó de un color púrpura pálido. Luego, se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 20 min y ésta después se calentó hasta  $0^\circ\text{C}$  y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (28,9 g, 764 mmol) a la reacción en porciones durante 4 hs y luego la reacción se agitó durante 16 horas a TA. Luego la reacción se vertió en DCM y se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto resultante (15,22 g, 50,0 mmol) se llevó a lo siguiente sin purificación adicional.

LCMS: Tr= 0,90 min (Método de LCMS 1); MS m/z 305,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 - 7,22 (m, 6H), 7,03 (m, 1H), 6,64 - 6,57 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 1,92 - 1,81 (m, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H).

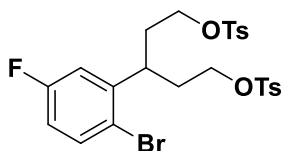
**Paso 3: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)pentano-1,5-diilo**

Se disolvió 3-(2-(benciloxi)-4-fluorofenil)pentano-1,5-diol (6,96 g, 22,87 mmol) en MeCN (150 ml) y se añadió TEA (13,63 ml, 98 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0°C. La reacción se incubó durante 10 min y luego se agregaron TsCl (9,59 g, 50,3 mmol) y DMAP (0,559 g, 4,57 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0 → 60% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (8,91 g, 14,54 mmol).

LCMS: Tr= 1,35 min (Método de LCMS 1); MS m/z 630,3 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68 – 7,61 (m, 4H), 7,42 – 7,32 (m, 5H), 7,27 (m, 4H), 6,57 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,74 (ddd, J = 9,8, 8,1, 6,1 Hz, 2H), 3,08 (dt, J = 9,7, 4,9 Hz, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,92 – 1,80 (m, 2H).

**Intermediario 1F: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromo-5-fluorofenil)pentano-1,5-diilo**



**Paso 1: 2-(2-bromo-5-fluorofenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trietilo**

Se añadió sodio metálico (25,25 g, 1,10 mol) a EtOH (1,5 l) en varios lotes bajo flujo de gas N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que el sólido se disolvió. Luego, se añadió a la mezcla malonato de dietilo (176 g, 1,10 mol) y se agitó a 25°C durante 30 minutos, se añadió a la mezcla de reacción (E)-3-(2-bromo-5-fluorofenil)acrilato de etilo (150 g, 0,55 mol; Preparation in *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3655-3661) y la reacción se agitó durante 16 horas a 80°C. La mezcla de reacción luego se concentró y el residuo se purificó por medio de FCC (2-10% EtOAc/éter de petróleo) hasta el intermediario del título (140 g, 323 mmol) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 (dd, J=5,5, 8,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=3,1, 9,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 4,38 (c, J=7,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 4,10 - 3,97 (m, 4H), 3,92 (m, 1H), 2,91 (d, J=7,1 Hz, 2H), 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3H), 1,13 (t, J=7,2 Hz, 6H).

**Paso 2: ácido 3-(2-bromo-5-fluorofenil)pentanodioico**

Se disolvió 2-(2-bromo-5-fluorofenil)propan-1,1,3-tricarboxilato de trietilo (140 g, 323 mmol) en HCl (36,5%, 1 l) y se agitó a 100°C durante 48 hs. La solución fue el concentrado para proporcionar el intermediario del título (109 g, 358 mmol, crudo) como un sólido amarillo claro el cual se utilizó sin purificación adicional.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,61 (m, 1H), 7,47 - 7,28 (m, 1H), 7,20 - 6,98 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 2,61 (m, 4H).

### **Paso 3: 3-(2-bromo-5-fluorofenil)pentano-1,5-diol**

A una solución de ácido 3-(2-bromo-5-fluorofenil)pentanodioico (105 g, crudo) en THF (1000 ml) se le añadió gota a gota  $\text{B}_2\text{H}_6$  (172 ml, 17,2 mmol, 10 M en sulfuro de dimetilo) a 0°C. La solución luego se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó con MeOH (500 ml) y HCl (250 ml, 4 M en EtOAc), y la solución luego se concentró. El residuo se purificó por medio de FCC (5-100% EtOAc: DCM (3:1)/éter de petróleo) para proporcionar el intermediario del título (43,3 g, 156 mmol) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 5H), 2,00 - 1,79 (m, 4H).

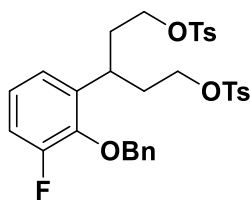
### **Paso 4: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromo-5-fluorofenil)pentano-1,5-diilo**

Se añadió 3-(2-bromo-5-fluorofenil)pentano-1,5-diol (5000 mg, 18,04 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml y éste se disolvió en MeCN (100 ml). Luego, se agregaron TEA (11,1 ml 79 mmol) y DMAP (220 mg, 1,804 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0°C. La reacción se incubó durante 10 minutos a 0°C y luego se añadió anhídrido de tosilo (13000 mg, 39,8 mmol) y la reacción se calentó lentamente hasta TA y la reacción se agitó durante la noche. El material luego se concentró sobre celite para su purificación por medio de FCC (0-60% EtOAc/heptanos) para producir el intermediario del título como un aceite marrón claro (9700 mg, 16,57 mmol).

LCMS: Tr: 1,29 min (Método de LCMS 1); MS  $m/z$  604,1  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 - 7,67 (m, 4H), 7,42 (dd,  $J = 8,8, 5,5$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 8,0$  Hz, 4H), 6,78 (m, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,80 (dt,  $J = 10,1, 6,9$  Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 2,44 (s, 6H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,89 (sa, 2H).

### **Intermediario 1G: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)pentano-1,5-diilo**



### Paso 1: 4-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona

Una solución de hidróxido de potasio (0,858 g, 15,29 mmol) en agua (5,0 ml) se añadió gota a gota a una solución de  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  (0,075 g, 0,153 mmol), ácido (2-(benciloxi)-3-fluorofenil)borónico (5,27 g, 21,41 mmol) y 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (1,317 ml, 15,29 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a 0°C durante un período de 2 mins. La solución de reacción luego se calentó hasta 35°C y se agitó durante 16 hs. La reacción se diluyó con acetato de etilo y 2 M HCl. Las capas se separaron y la solución acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-60% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (3,71 g, 12,35 mmol).

LCMS: Tr: 2,36 min (Método de LCMS 3); MS  $m/z$  301,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Paso 2: 3-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)pentano-1,5-diol

A una solución en agitación de 4-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (3,71 g, 12,35 mmol) en THF (60 ml) y MeOH (12 ml) a 0°C, se le añadió  $\text{LiBH}_4$  (538 mg, 24,71 mmol). La reacción luego se agitó a TA durante 16 horas. Luego se agregaron 100 ml de agua a la reacción para inactivar el exceso de  $\text{LiBH}_4$  y el solvente orgánico se eliminó bajo presión reducida. El producto se extrajo con DCM, se lavó con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se utilizó sin purificación adicional (3,72 g, 11,61 mmol).

LCMS: Tr: 1,89 min (Método de LCMS 3).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 7,12 - 6,97 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 5H), 1,92 - 1,73 (m, 4H).

### Paso 3: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)pentano-1,5-diolo

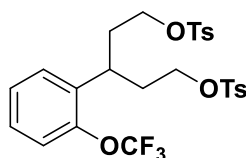
A una solución de 3-(2-(benciloxi)-3-fluorofenil)pentano-1,5-diol (1,10 g, 3,61 mmol) y trietilamina (2,267 ml, 16,26 mmol) en MeCN (40 ml) se le añadió  $p\text{TsCl}$  (1,585 g, 8,31 mmol) y DMAP (0,044 g, 0,361 mmol). La reacción luego se agitó durante 16 horas y después se diluyó con agua, se extrajo 3 veces con DCM, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El residuo se purificó

por medio de FCC (0-50% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (1,51 g, 2,46 mmol).

LCMS: Tr: 1,37 min (Método de LCMS 1).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,72 - 7,64 (m, 4H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 7,31 - 7,28 (m, 4H), 7,08 - 6,84 (m, 2H), 6,75 - 6,64 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,18 (p,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 2,45 (s, 6H), 1,86 (m, 4H).

**Intermediario 1H: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(trifluorometoxi)fenil)pentano-1,5-diilo**



**Paso 1: 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona**

Se agregaron ácido (2-(trifluorometoxi)fenil)borónico (2939 mg, 14,27 mmol), 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (1000 mg, 10,19 mmol) y dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio (I) (503 mg, 1,019 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se disolvieron en dioxano (40 ml). Por separado en un vaso de precipitados de 25 ml, se disolvió KOH (572 mg, 10,19 mmol) en agua (5 ml) y esta solución luego se añadió gota a gota a la solución de dioxano. La reacción se calentó hasta 35°C y se agitó durante 24 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con 2 N HCl (2x25 ml) y agua (1x10 ml) y salmuera (1x10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El crudo luego se purificó por medio de FCC (0-75% EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (1880 mg, 7,22 mmol).

LCMS: Tr: 1,95 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  261,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 3H), 4,58 - 4,39 (m, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 1H), 2,90 - 2,79 (m, 1H), 2,66 (dd,  $J = 17,4, 10,4$  Hz, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 2H).

**Paso 2: 3-(2-(trifluorometoxi)fenil)pentano-1,5-diol**

Se disolvió 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (1880 mg, 7,22 mmol) en THF (60 ml) y MeOH (15 ml) y se enfrió hasta 0°C. La reacción se incubó durante 10 minutos y luego se añadió borohidruro de litio (315 mg, 14,45 mmol) y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta 0°C y luego se inactivó con acetona y se concentró y el residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro (1660 mg, 6,28 mmol).

LCMS: Tr: 1,95 min (Método de LCMS 3) MS m/z 265,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,50 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 4H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,03 - 1,77 (m, 4H).

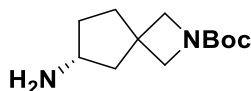
**Paso 3: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(trifluorometoxi)fenil)pentano-1,5-diolo**

Se disolvió 3-(2-(trifluorometoxi)fenil)pentano-1,5-diolo (1660 mg, 6,28 mmol) en MeCN (30 ml) y se agregaron DMAP y TEA (4,3 ml), 31,4 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0°C y se incubó durante 10 min. Luego, se añadió TsCl (2635 mg, 13,82 mmol) y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 18 hs. La reacción luego se concentró y se disolvió en EtOAc y se lavó con agua (3x20 ml) y salmuera (1x20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-40% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (1437 mg, 2,51 mmol).

LCMS: Tr: 1,95 min (Método de LCMS 3) MS m/z 590,7 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 - 7,63 (m, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 4H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H), 3,89-3,84 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 1H), 2,44 (s, 6H), 1,98 - 1,77 (m, 4H).

**Intermediario 2A: clorhidrato de (R)-6-amino-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo**



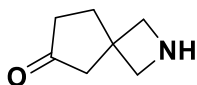
Se agregaron 6-oxo-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (200 g, 0,887 mol), clorhidrato de isopropilamina (845 g, 8,84 mol) y fosfato de piridoxal (10 g, 0,040 mmol) a un reactor de 10 l y se suspendieron en DMSO (800 ml) y 0,1 M tampón de borato (pH 9,0, 6200 ml). Se disolvió aminotransferasa ATA412 (Codexis) en 0,1 M tampón de borato (400 ml) y se añadió a la solución de DMSO. El matraz que contenía la enzima se lavó con 0,1 M tampón de borato (400 ml) y ello se añadió a la solución de DMSO. Este paso de lavado se repitió con 0,1 M tampón de borato (200 ml). La reacción se incubó a 40°C con burbujeo de nitrógeno a través de la solución hasta que se consumió la cetona según se determinó por medio de LCMS. La reacción luego se enfrió hasta 26°C y se añadió ácido cítrico hasta que el pH de la solución alcanzó 4,88. Se añadió DCM (1,5 l) y la solución se filtró a través de celulosa microcristalina. Las fases se separaron y la fase acuosa se añadió de nuevo al reactor y se añadió NaCl (1200 g, 20,5 mol) y el pH se ajustó hasta 9,9 con 32% solución de NaOH. La capa acuosa se extrajo con DCM (3x2 l) y se concentró.

El residuo se disolvió en EtOAc (1,5 l) y se lavó con salmuera (2x100 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (1,0 l) y se filtró para eliminar los residuos de enzimas y NaCl. Luego la capa de EtOAc se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (0,87 l) y se añadió HCl en EtOAc (2 M, 390 ml) durante 1 hora. La solución se agitó durante 2 horas y después se filtró y se lavó con EtOAc para producir el intermediario del título (133,9 g, 0,510 mol).

LCMS: Tr: 1,65 min (Método de LCMS 4) MS m/z 227,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,92 – 3,81 (m, 2H), 3,77 (c, J = 8,3 Hz, 2H), 3,61 (p, J = 7,6 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 13,8, 8,1 Hz, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 2H), 1,81 (dd, J = 13,8, 7,4 Hz, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

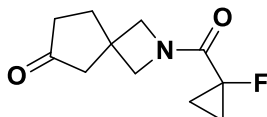
#### Intermediario 2B: 2-azaspiro[3,4]octan-6-ona



A una solución de 6-oxo-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (15,69 g, 69,6 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió TFA (30 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Ésta se concentró para proporcionar un sólido blanco el cual se llevó al paso siguiente sin purificación. Se asumió un rendimiento del 100% en el paso siguiente.

LCMS: Tr: 0,17 min (Método de LCMS 1) MS m/z 126,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Intermediario 2C: 2-(1-fluorociclopropanocarbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona

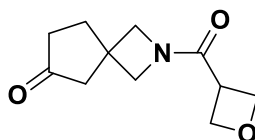


A una solución de 2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2B, 16,7 g, 35,7 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DIPEA (46,6 ml, 267 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego el solvente se eliminó y se añadió DMF (20 ml). De manera concurrente, se disolvió ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (4,10 g 37,4 mmol) en DMF (20 ml) y se añadió HATU (14,37 g, 37,8 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y luego se agregó solución de DMF que contenía 2-azaspiro[3,4]octan-6-ona y la reacción se agitó durante 16 hs. Luego, se añadió NaHCO<sub>3</sub> sat (300 ml) y la solución se extrajo con EtOAc (3x500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El crudo luego se purificó por medio de FCC (0-70% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (6,98 g, 29,7 mmol).

LCMS: Tr: 0,58 min (Método de LCMS 2) MS m/z 212,2 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,50 – 4,36 (m, 2H), 4,07 – 3,90 (m, 2H), 2,53 (s, 2H) 2,36 – 2,21 (m, 4H), 1,35 – 1,18 (m, 4H).

**Intermediario 2D: 2-(oxetan-3-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona**

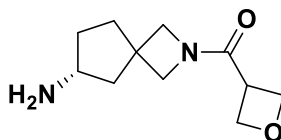


Se suspendieron ácido oxetan-3-carboxílico (3,15 g, 30,9 mmol) y carbonil diimidazol (5,68 g, 35,0 mmol) en dioxano (103 ml) y la reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. Luego se añadió DMF (10 ml) y la reacción se agitó durante una hora adicional a 80°C durante 1 hora. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió por medio de espátula 2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2B, 3,33 g, 20,60 mmol). Se agregó DMF (6 ml) para enjuagar la espátula y se añadió imidazol (0,701 g, 10,30 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró y se purificó por medio de FCC (0 → 10% MeOH/DCM). El compuesto aislado contenía DMF, de modo que el residuo se purificó una segunda vez por medio de FCC (0 → 10% MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (1,583 g, 7,57 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: Tr: 0,37 min (Método de LCMS 1), MS  $m/z$  210,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,98 – 4,90 (m, 2H), 4,90 – 4,81 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 3,97 (dd,  $J$  = 17,4, 7,3 Hz, 3H), 3,83 (m, 1H), 2,49 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 2H), 2,38 – 2,29 (m, 2H), 2,29 – 2,19 (m, 2H).

**Intermediario 2E: (R)-(6-amino-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**



**Paso 1: (R)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo**

A una suspensión en agitación de clorhidrato de (R)-6-amino-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 2A, 1 g, 3,81 mmol) en DCM (5 ml) a -5°C, se le añadió DIPEA (2,0 ml, 11,42 mmol). La reacción se agitó durante 5 min y luego se añadió N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (1,043 g, 4,19 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 3 hs. La reacción se lavó con 1 M HCl,  $\text{NaHCO}_3$  sat, agua y salmuera luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El

solvente se eliminó bajo presión reducida. Esto proporcionó el intermediario del título, el cual se utilizó sin purificación adicional (1,35 g, 3,37 mmol).

LCMS: Tr: 1,10 min (Método de LCMS 1), MS m/z 261,5 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 - 7,22 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 2,19 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,59 - 1,47 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

### **Paso 2: (R)-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)carbamato de bencilo**

A una solución en agitación de (R)-6-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (1,35 g, 3,75 mmol) en DCM (15 ml), se le añadió TFA (5,0 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 h. La reacción se concentró y el producto crudo se disolvió en DCM y se lavó con 2 M NaOH, hasta que la capa acuosa fue >pH12. La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para producir el intermediario del título que se utilizó sin purificación (962 mg, 3,51 mmol).

LCMS: Tr: 0,60 min (Método de LCMS 1), MS m/z 261,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,44 - 7,21 (m, 5H), 5,05 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,89 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,67 - 3,45 (m, 4H), 2,23 (dd, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 2,05 - 1,63 (m, 4H), 1,57 - 1,39 (m, 1H).

### **Paso 3: (R)-(2-(oxetan-3-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)carbamato de bencilo**

A una solución en agitación de ácido oxetan-3-carboxílico (127 mg, 1,056 mmol) en DMF (2,0 ml), se le añadió TBTU (462 mg, 1,440 mmol). Ello se agitó durante 15 min a TA y luego esta mezcla se añadió a una solución en agitación de (R)-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)carbamato de bencilo (250 mg, 0,960 mmol) y DIPEA (0,839 ml, 4,80 mmol) en DCM (10 ml). La reacción luego se agitó a TA durante 16 hs. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto crudo luego se purificó por medio de FCC (0-100% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (225 mg, 0,621 mmol).

LCMS: Tr: 1,63 min (Método de LCMS 4), MS m/z 345,3 [M+H]<sup>+</sup>.

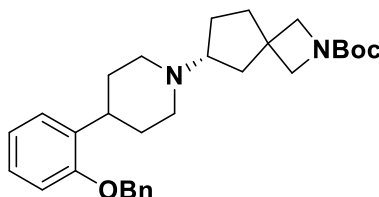
### **Paso 4: (R)-(6-amino-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

A una solución en agitación de (R)-(2-(oxetan-3-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)carbamato de bencilo (225 mg, 0,653 mmol) en etanol (10 ml), se le añadió Pd/C (139 mg, 0,131 mmol). La reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 16 hs. El catalizador se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar el intermediario del título el cual se utilizó sin purificación adicional (128 mg, 0,609 mmol).

LCMS: Tr: 0,17 min (Método de LCMS 1), MS m/z 211,4 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,77 (dd,  $J = 8,1, 2,1$  Hz, 4H), 4,09 - 3,74 (m, 5H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 1H).

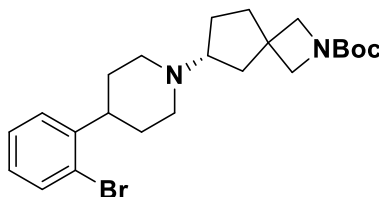
**Intermediario 3A: (R)-6-(4-(2-(benciloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo**



Se suspendieron (R)-6-amino-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 2A, 1,06 g, 4,04 mmol), bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)fenil)pentano-1,5-diilo (Intermediario 1A, 2,40 g, 4,04 mmol), y fosfato de potasio (2,74 g, 12,7 mmol) en acetonitrilo (27 ml), y la reacción se agitó a 80°C durante 3 días. La reacción se enfrió, se concentró, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por medio de FCC (0 - 5% MeOH (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para proporcionar el intermediario del título (1,7 g, 3,5 mmol) como un sólido blanco espumoso.

LCMS: Tr: 1,42 min (Método de LCMS 2) MS  $m/z$  477,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermediario 3B: (R)-6-(4-(2-bromofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo**



Se disolvió bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromofenil)pentano-1,5-diilo (Intermediario 1D, 21,2 g, 35,9 mmol) en MeCN (200 ml) y se agregaron (R)-6-amino-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 2A, 12,20 g, 39,4 mmol) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (24,36 g, 115 mmol). El matraz de fondo redondo se equipó con un condensador de reflujo y la suspensión resultante se agitó a 94°C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0 - 6% MeOH/DCM) y además por una segunda

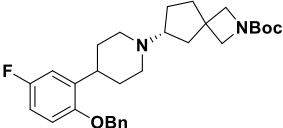
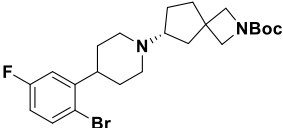
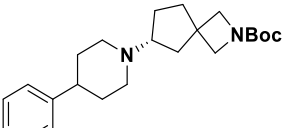
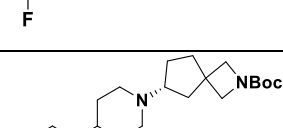
ronda de FCC (0 – 20% EtOH (20% NH<sub>3</sub> en MeOH)/heptanos). El compuesto del título se aisló como un aceite beige (14,8 g, 35,9 mmol).

LCMS: Tr: 1,42 min (Método de LCMS 2) MS m/z 451,4 [M+H]<sup>+</sup>.

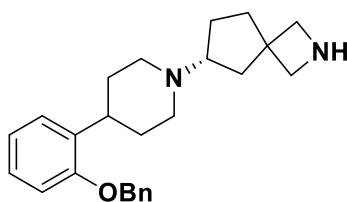
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,09 (dt, J = 8,7, 4,5 Hz, 1H), 3,91 – 3,65 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,77 – 2,60 (m, 1H), 2,16 (m, 3H), 2,04 – 1,82 (m, 5H), 1,73 (m, 3H), 1,63 – 1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 1: Intermediarios 3C a 3F**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 3C            |    | 1,42<br>Método de LCMS 2           | 495,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 495,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 3D            |  | 0,78<br>Método de LCMS 2           | 467,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 469,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 3E            |  | 1,92<br>Método de LCMS 3           | 495,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 495,6<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 3F            |  | 3,59<br>Método de LCMS 4           | 495,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 495,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 4A: (R)-6-(4-(2-(benziloxy)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



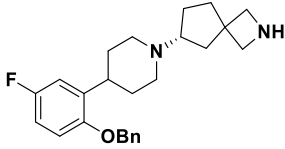
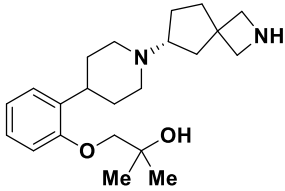
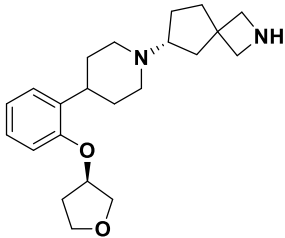
Se disolvió (*R*)-6-(4-(2-(benciloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 3A, 2,00 g, 4,20 mmol) en DCM (30 ml), y se añadió TFA (10 ml). La reacción se agitó a TA durante 1 hora, se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con una solución de 1 M NaOH hasta que los extractos acuosos combinados fueron básicos (pH>8). La capa orgánica se lavó con salmuera se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el intermediario del título (1440 mg, 3,82 mmol).

LCMS: Tr: 0,64 min (Método de LCMS 1) MS *m/z* 377,5 [M+H]<sup>+</sup>.

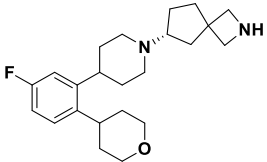
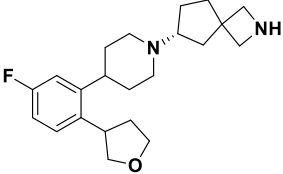
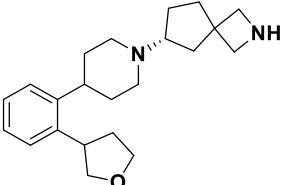
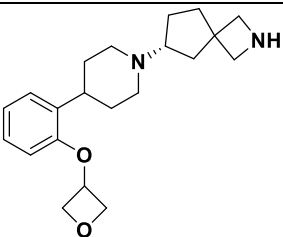
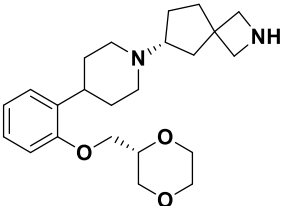
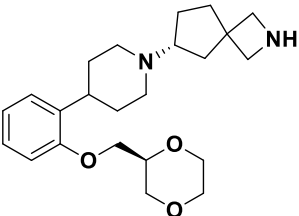
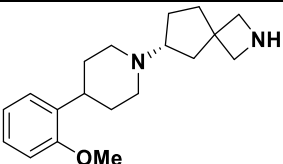
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,47 - 7,27 (m, 5H), 7,25 - 7,07 (m, 2H), 7,03 - 6,84 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,74 (m, 3H), 3,20 - 2,95 (m, 4H), 2,64 (p, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,34 - 1,65 (m, 12H), 1,53 (dt, *J* = 12,0, 8,5 Hz, 1H).

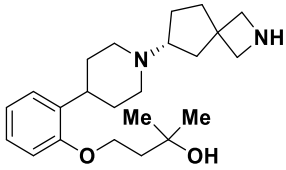
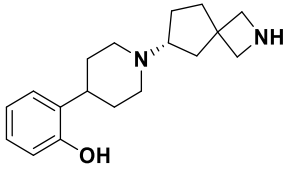
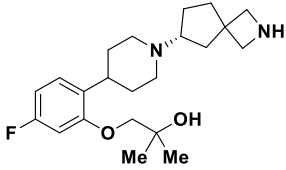
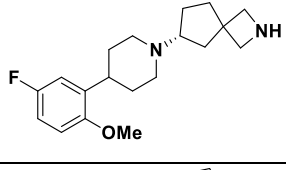
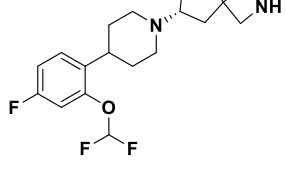
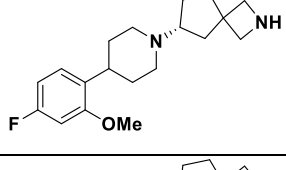
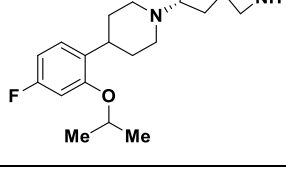
Los siguientes compuestos en la Tabla 2 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 2. Intermediarios 4B a 4X**

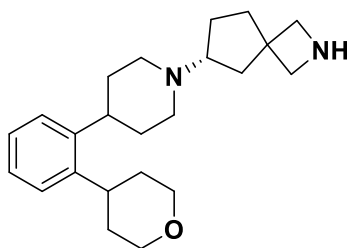
| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 4B            |  | 0,56<br>Método de LCMS 1           | 395,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 395,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4C            |  | 0,46<br>Método de LCMS 1           | 359,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 359,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4D            |  | 0,47<br>Método de LCMS 1           | 357,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 357,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| Intermediario | Estructura | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 4E            |            | 0,46<br>Método de LCMS 1           | 345,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 345,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4F            |            | 0,45<br>Método de LCMS 1           | 403,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 403,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4G            |            | 0,52<br>Método de LCMS 1           | 399,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 399,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4H            |            | 0,49<br>Método de LCMS 1           | 371,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 371,7<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4I            |            | 0,54<br>Método de LCMS 1           | 385,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 385,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4J            |            | 0,40<br>Método de LCMS 1           | 361,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 361,6<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 4K            |    | 0,52<br>Método de LCMS 1           | 373,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 373,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4L            |    | 0,47<br>Método de LCMS 1           | 359,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 359,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4M            |    | 0,59<br>Método de LCMS 1           | 341,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 341,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4N            |   | 0,44<br>Método de LCMS 1           | 343,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 343,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4O            |  | 0,52<br>Método de LCMS 1           | 387,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 387,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4P            |  | 0,47<br>Método de LCMS 1           | 387,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 387,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4Q            |  | 0,46<br>Método de LCMS 1           | 301,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 301,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 4R            |    | 0,51<br>Método de LCMS 1           | 373,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 373,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4S            |    | 0,63<br>Método de LCMS 1           | 287,4<br>[M+H] <sup>+</sup> | 287,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4T            |    | 0,53<br>Método de LCMS 1           | 377,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 377,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4U            |   | 0,43<br>Método de LCMS 1           | 319,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 319,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4V            |  | 0,52<br>Método de LCMS 1           | 355,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 355,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4W            |  | 0,44<br>Método de LCMS 1           | 319,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 319,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 4X            |  | 0,58<br>Método de LCMS 1           | 347,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 347,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |

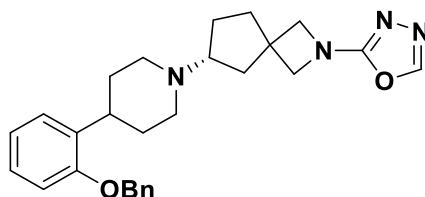
**Intermediario 4Y:** (R)-6-(4-(2-(2-(4-((2S,3S)-2,3-dihydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano



Se disolvió 6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Intermediario 10A, 87 mg, 0,19 mmol) en DCM (1 ml), y se añadió TFA (0,02 ml, 0,19 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, se concentró y la solución se absorbió sobre una columna SCX de 1 g. La columna se lavó con MeOH y luego el producto se eluyó con 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH. La fracción de amoníaco luego se concentró para proporcionar el intermediario del título (62 mg, 0,18 mmol).

LCMS: Tr: 0,50 min (Método de LCMS 1) MS m/z 355,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermediario 5A: (*R*)-2-(6-(4-(2-(benciloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

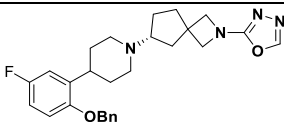


Se disolvieron (*R*)-6-(4-(2-(benciloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4A, 0,79 g, 2,1 mmol), y 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (556 mg, 2,52 mmol) en THF (10 ml), y se añadió DIPEA (0,73 ml, 4,2 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 horas, se concentró, y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua, y se concentró. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (10 ml), y agua (5 ml), luego se añadió LiOH (0,88 g, 21 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 hora y después se añadió una solución de 6 M HCl (3,5 ml, 21 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. Luego, se añadió carbonato de sodio sólido hasta pH > 9, después, la solución se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0 - 5% MeOH (10% 7 N NH<sub>3</sub>)/acetato de etilo) para proporcionar el intermediario del título (480 mg, 1,07 mmol).

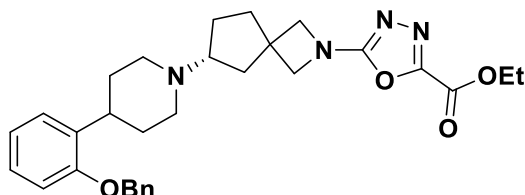
LCMS: Tr: 1,19 min (Método de LCMS 4) MS m/z 445,4 [M+H]<sup>+</sup>.

El siguiente compuesto en la Tabla 3 se preparó utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 3. Intermediario 5B**

| Intermediario | Estructura                                                                        | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 5B            |  | 1,21<br>Método de LCMS 2           | 463,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 463,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

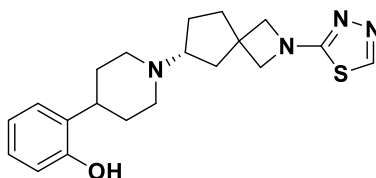
**Intermediario 5C: 5-(6-(4-(2-(benzyloxy)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (R)-etilo**



Se suspendieron (R)-6-(4-(2-(benzyloxy)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4A, 500 mg, 1,33 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (293 mg, 1,33 mmol), y fosfato de potasio (282 mg, 1,33 mmol) en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (2,4 ml), y THF (0,27 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 hs, se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (603 mg, 1,17 mmol).

LCMS: Tr: 0,81 min (Método de LCMS 1) MS m/z 517,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermediario 5D: (R)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol**

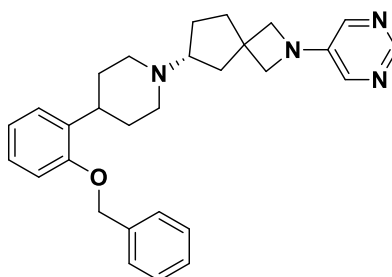


Se suspendieron (R)-2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 4S, 713 mg, 0,722 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (143 mg, 0,866 mmol) y fosfato de potasio (184 mg, 0,866 mmol) en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (1,2 ml) y THF (0,26 ml). La

reacción se agitó a TA durante 16 horas, luego a 50°C durante 16 horas. La reacción luego se extrajo con DCM (3x100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-4% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (55 mg, 0,15 mmol).

LCMS: Tr: 0,84 min (Método de LCMS 2) MS m/z 371,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermediario 5E: (R)-6-(4-(2-(benciloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

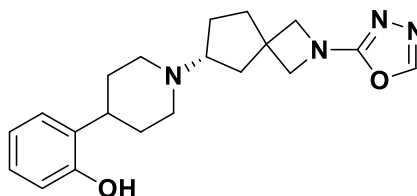


Se colocó bajo nitrógeno (R)-6-(4-(2-(benciloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4A, 1,42 g, 3,77 mmol) y 5-bromopirimidina (0,660 g, 4,15 mmol) en dioxano (30 ml). Se agregaron Pd(dba)<sub>2</sub> (0,217 g, 0,377 mmol), xantphos (0,262 g, 0,453 mmol) y 1 M NaOtBu en THF (7,54 ml, 7,54 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 16 hs. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se enjuagó con MeCN y EtOAc. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (788 mg).

LCMS: Tr: 0,83 min (Método de LCMS 1) MS m/z 455,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,49 - 7,27 (m, 5H), 7,25 - 7,10 (m, 2H), 7,07 - 6,84 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,00 - 3,76 (m, 4H), 3,24 - 3,02 (m, 3H), 2,78 (s, 1H), 2,40 - 2,12 (m, 3H), 2,11 - 1,94 (m, 3H), 1,91 - 1,70 (m, 5H), 1,67 - 1,51 (m, 1H).

**Intermediario 6A: (R)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol**

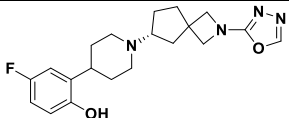
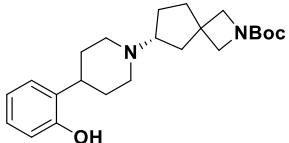
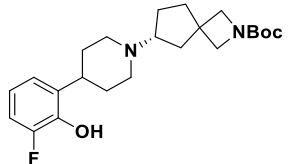
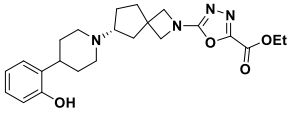
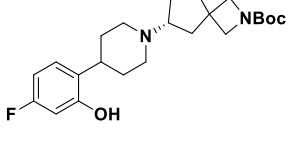
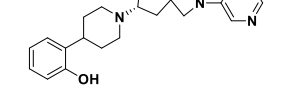


Se disolvió (R)-2-(6-(4-(2-(benciloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol (Intermediario 5A, 350 mg, 0,787 mmol) en MeOH (5 ml), y se añadió 10% Pd/C (84 mg, 0,079 mmol). La reacción luego se agitó a TA bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas. El catalizador se filtró, y el filtrado se concentró para proporcionar el intermediario del título (269 mg, 0,751 mmol) como un sólido blanco.

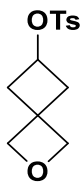
LCMS: Tr: 0,84 min (Método de LCMS 2) MS m/z 355,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos en la Tabla 4 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 4. Intermediarios 6B a 6G**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 6B            |    | 0,86<br>Método de LCMS 2           | 373,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 373,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 6C            |   | 1,08<br>Método de LCMS 2           | 387,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 387,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 6D            |  | 1,14<br>Método de LCMS 2           | 405,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 405,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 6E            |  | 0,93<br>Método de LCMS 2           | 427,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 427,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 6F            |  | 2,57<br>Método de LCMS 3           | 405,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 405,8<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 6G            |  | 2,57<br>Método de LCMS 3           | 365,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 365,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 7A: 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ilo**



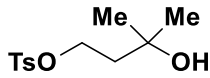
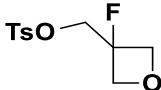
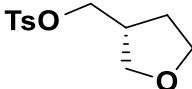
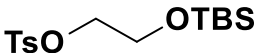
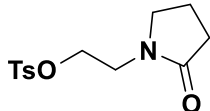
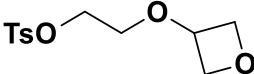
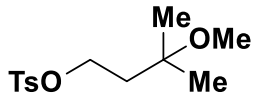
Se disolvió 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ol (2,00 g, 17,5 mmol) en DCM (50 ml), y se añadió DMAP (0,21 g, 1,7 mmol) seguido por trietilamina (6,1 ml, 44 mmol). La solución se enfrió hasta 0°C, y se agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (3,51 g, 18,4 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas a TA. La mezcla de reacción se lavó con 1 N HCl (1x10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0 → 80% acetato de etilo/heptano) para proporcionar el intermediario del título (4,17 g, 14,8 mmol).

LCMS: Tr: 0,86 min (Método de LCMS 1) MS m/z 269,3 [M+H]<sup>+</sup>.

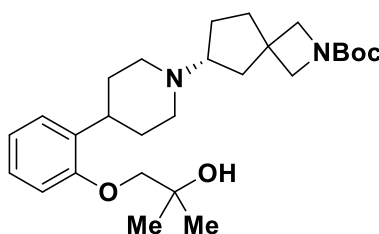
Los siguientes compuestos en la Tabla 5 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 5. Intermediarios 7B a 7M**

| Intermediario | Estructura | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 7B            |            | 0,82<br>Método de LCMS 2           | 273,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 273,0<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 7C            |            | 0,84<br>Método de LCMS 1           | 243,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 243,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 7D            |            | 0,84<br>Método de LCMS 1           | 273,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 273,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 7E            |            | 0,91<br>Método de LCMS 1           | 289,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | No observado                |
| 7F            |            | 0,98<br>Método de LCMS 2           | 285,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | No observado                |

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                              | Masa Observada                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 7G            |    | 1,75<br>Método de LCMS 4           | 276,1<br>[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> | 276,3<br>[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> |
| 7H            |    | 0,85<br>Método de LCMS 1           | 261,1<br>[M+H] <sup>+</sup>                | 261,1<br>[M+H] <sup>+</sup>                |
| 7I            |    | 0,86<br>Método de LCMS 1           | 257,1<br>[M+H] <sup>+</sup>                | 257,2<br>[M+H] <sup>+</sup>                |
| 7J            |    | 1,33<br>Método de LCMS 2           | 331,1<br>[M+H] <sup>+</sup>                | 331,2<br>[M+H] <sup>+</sup>                |
| 7K            |    | 0,75<br>Método de LCMS 2           | 284,1<br>[M+H] <sup>+</sup>                | 284,2<br>[M+H] <sup>+</sup>                |
| 7L            |   | 0,79<br>Método de LCMS 2           | 273,1<br>[M+H] <sup>+</sup>                | 273,4<br>[M+H] <sup>+</sup>                |
| 7M            |  | 1,02<br>Método de LCMS 2           | 273,1<br>[M+H] <sup>+</sup>                | 273,2<br>[M+H] <sup>+</sup>                |

**Intermediario 8A:** 6-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-terc-butilo



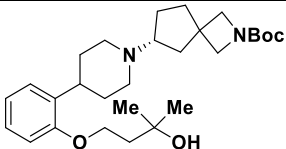
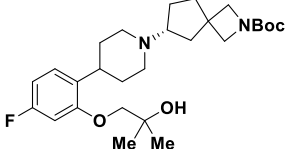
Se suspendieron 6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (Intermediario 6C, 310 mg, 0,802 mmol), 2,2-dimetiloxirano (289 mg, 4,01 mmol), y carbonato de cesio (523 mg, 1,60 mmol) en DMF (8 ml), y la reacción se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 45 minutos, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con

agua (2x25 ml), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (335 mg, 0,730 mmol).

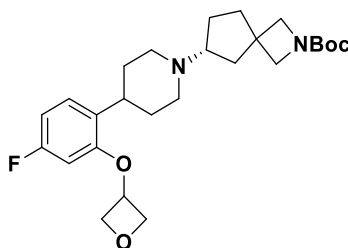
LCMS: Tr: 0,73 min (Método de LCMS 1) MS m/z 459,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos en la Tabla 6 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 6. Intermediarios 8B a 8C**

| Intermediario | Estructura                                                                         | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 8B            |   | 1,21<br>Método de LCMS 2           | 473,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 473,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8C            |  | 0,82<br>Método de LCMS 1           | 477,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 477,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 8D: (R)-6-(4-(4-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo**

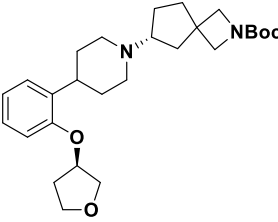
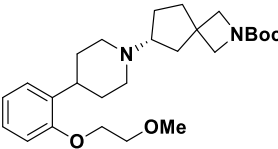
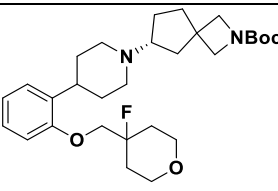
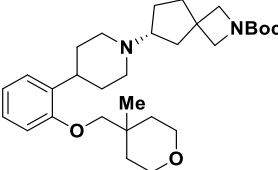
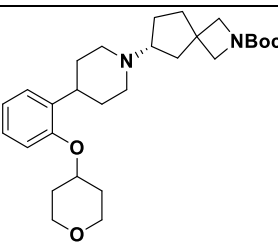
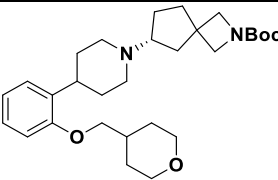


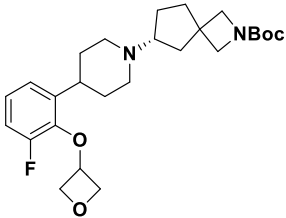
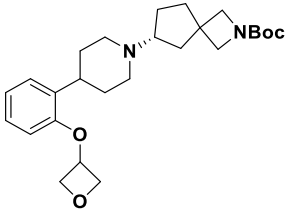
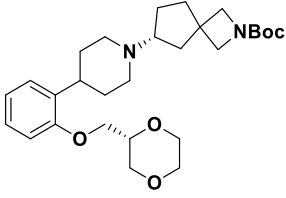
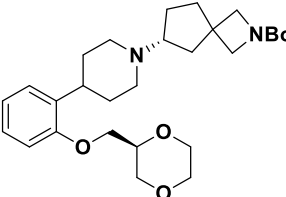
A una solución de DMF (30 ml) de 6-(4-(3-fluoro-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (Intermediario 6F, 811 mg, 2,005 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1960 mg, 6,01 mmol) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (503 mg, 2,205 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. El crudo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para producir el compuesto del título (680 mg, 1,48 mmol).

LCMS: Tr: 2,79 min (Método de LCMS 3) MS m/z 461,5 [M+H]<sup>+</sup>.

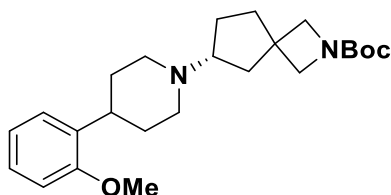
Los siguientes compuestos en la Tabla 7 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 7. Intermediarios 8E a 8N**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 8E            |    | 1,23<br>Método de LCMS 2           | 457,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 457,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8F            |    | 1,25<br>Método de LCMS 2           | 445,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 445,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8G            |   | 1,26<br>Método de LCMS 2           | 503,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 503,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8H            |  | 1,38<br>Método de LCMS 2           | 499,4<br>[M+H] <sup>+</sup> | 499,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8I            |  | 1,24<br>Método de LCMS 2           | 471,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 471,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8J            |  | 1,28<br>Método de LCMS 2           | 485,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 485,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 8K            |    | 2,79<br>Método de LCMS 4           | 461,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 461,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8L            |    | 1,20<br>Método de LCMS 2           | 443,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 443,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8M            |   | 1,21<br>Método de LCMS 2           | 487,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 487,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8N            |  | 1,20<br>Método de LCMS 2           | 487,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 487,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 8O: 6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de(R)-terc-butilo**



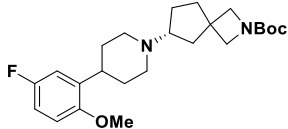
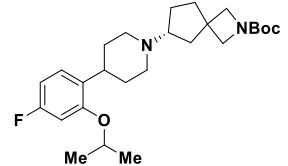
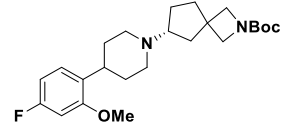
Se añadió 6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (Intermediario 6C, 1,087 g, 2,81 mmol) dentro de un tubo falcon de 45 ml y se disolvió en THF (25 ml) y metanol (1,0 ml, 24,72 mmol). Se agregó resina de Ph<sub>3</sub>P (3 mmol/g, 3,75 g, 11,25 mmol), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió gota a gota DEAD (40% en

tolueno, 2,78 ml, 7,03 mmol) y la reacción se sacudió durante 24 horas. Se añadió MeOH adicional (1,0 ml, 24,72 mmol) y la reacción se sacudió durante 48 horas adicionales. Se agregó DEAD adicional (40% en tolueno, 2,78 ml) y resina de Ph<sub>3</sub>P (3 mmol/g, 1,0 g, 3 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas adicionales. La reacción luego se filtró y se lavó con MeCN y el filtrado se concentró y se purificó por medio de FCC (0-8% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para producir el intermediario del título.

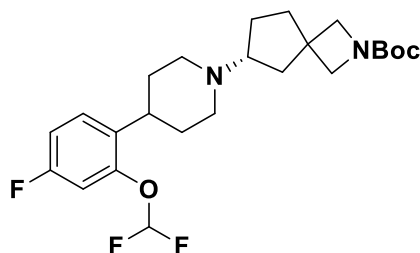
LCMS: Tr: 1,27 min (Método de LCMS 2) MS m/z 401,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Los siguientes intermediarios en la Tabla 8 se prepararon de manera similar utilizando los materiales de partida relevantes:

**Tabla 8. Intermediarios 8P a 8R**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 8P            |   | 1,32<br>Método de LCMS 2           | 419,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 419,6<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8Q            |  | 1,76<br>Método de LCMS 3           | 447,6<br>[M+H] <sup>+</sup> | 447,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8R            |  | 3,17<br>Método de LCMS 4           | 419,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 419,8<br>[M+H] <sup>+</sup> |

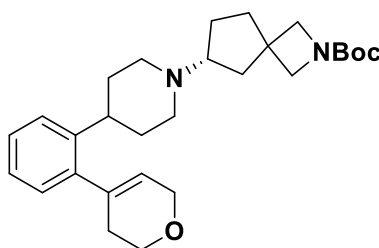
**Intermediario 8S:** 6-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (R)-terc-butilo



Se disolvió 6-(4-(4-fluoro-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (Intermediario 6F, 425 mg, 1,051 mmol) en una mezcla de MeCN (5 ml) y 4 M KOH (5,25 ml). La mezcla de reacción se congeló a -78°C en un baño de hielo seco/acetona y se añadió gota a gota (bromodifluorometil)fosfonato de dietilo (0,373 ml, 2,101 mmol) y la solución se calentó hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El material aislado (470 mg, 1,034 mmol) se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: Tr: 1,28 min (Método de LCMS 2) MS  $m/z$  455,4  $[M+H]^+$ .

**Intermediario 9A:** 6-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-terc-butilo

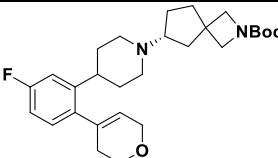
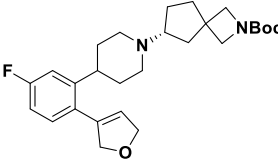
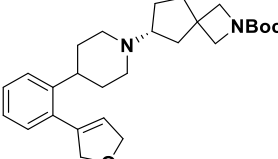
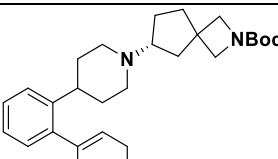


Se disolvieron 6-(4-(2-bromofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (Intermediario 3B, 153 mg, 0,340 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (86 mg, 0,41 mmol), aducto de DCM de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (12 mg, 0,017 mmol) y fosfato de potasio (217 mg, 1,02 mmol) en una mezcla de dioxano (3 ml) y agua (0,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 horas, se concentró, y se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con DCM (3x100 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-30% EtOAc (20% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (132 mg, 0,34 mmol).

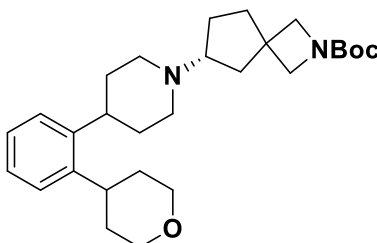
LCMS: Tr: 1,28 min (Método de LCMS 2) MS  $m/z$  453,3  $[M+H]^+$ .

El siguiente compuesto en la Tabla 9 se preparó utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 9. Intermediarios 9B a 9E**

| Intermediario | Estructura                                                                         | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                | Masa Observada               |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 9B            |   | 1,26<br>Método de LCMS 2           | 471,3<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 471,7<br>[M+H] <sup>+</sup>  |
| 9C            |   | 1,23<br>Método de LCMS 2           | 457,3<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 457,7<br>[M+H] <sup>+</sup>  |
| 9D            |   | 1,25<br>Método de LCMS 2           | 439,3<br>[M+H] <sup>+</sup>  | 439,5<br>[M+H] <sup>+</sup>  |
| 9E            |  | 1,78<br>Método de LCMS 2           | 603,4<br>[M+Na] <sup>+</sup> | 603,9<br>[M+Na] <sup>+</sup> |

**Intermediario 10A:** 6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (R)-terc-butilo

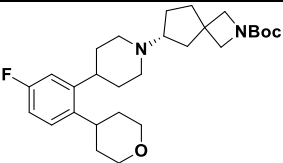
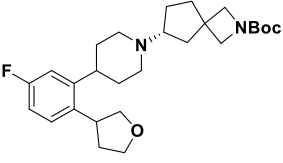
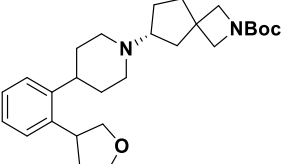


Se disolvió 6-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (Intermediario 9A, 132 mg, 0,248 mmol) en MeOH (5 ml) y se añadió 10% Pd/C (26 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 48 horas y luego, la solución se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de FCC (0-6% MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (87 mg, 0,19

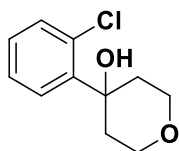
mmol) un sólido amarillo espumoso. LCMS: Tr: 1,25 min (Método de LCMS 2) MS m/z 455,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Los siguientes compuestos en la Tabla 10 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 10. Intermediarios 10B a 10D**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 10B           |    | 2,95<br>Método de LCMS 4           | 473,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 473,8<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 10C           |    | 2,86<br>Método de LCMS 4           | 459,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 459,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 10D           |  | 1,21<br>Método de LCMS 2           | 441,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 441,7<br>[M+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 11A: 4-(2-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-4-ol**



A una solución de 1-bromo-2-clorobenceno (3 g, 15,67 mmol) en THF (25 ml) a 25°C se le añadió cloruro de *iso*-propil magnesio (7,8 ml, 15,67 mmol, 2,0 M en THF), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 hs. Luego, se añadió gota a gota una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (1,57 g, 15,67 mmol) en THF (5 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a 25°C durante otras 16 hs. La mezcla de reacción luego se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml), se extrajo con EtOAc (3x20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-50% EtOAc/éter

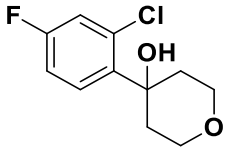
de petróleo) para proporcionar el intermediario del título (900 mg, 4,23 mmol, 27,00% de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: Tr: 1,52 min (Método de LCMS 5) MS  $m/z$  195,1  $[M-H_2O+H]^+$ .

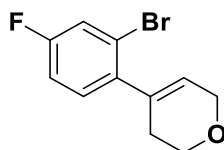
$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 2H), 3,22 - 2,96 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 2H).

El siguiente compuesto en la Tabla 11 se preparó utilizando un procedimiento similar usando los materiales de partida relevantes:

**Tabla 11: Intermediario 11B**

| Intermediario | Estructura                                                                        | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada       | Masa Observada      |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|---------------------|
| 11B           |  | 0,73<br>Método de LCMS<br>5        | 213,0<br>$[M-OH]^+$ | 213,1<br>$[M-OH]^+$ |

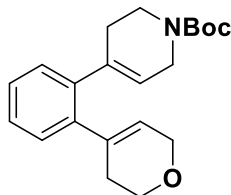
**Intermediario 12A: 4-(2-bromo-4-fluorofenil)-3,6-dihidro-2H-pirano**



A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-yodobenceno (2,0 g, 6,65 mmol) en una mezcla de dioxano (20 ml) y  $H_2O$  (2 ml) se le añadió 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,40 g, 6,65 mmol),  $K_2CO_3$  (2,76 g, 19,94 mmol) y  $Pd(dppf)Cl_2$  (486 mg, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 hs bajo  $N_2$  y luego se calentó hasta 80°C durante otra 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NaCl (20 ml) y esta solución se extrajo con EtOAc (3x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-30% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el intermediario del título (1,2 g, 4,67 mmol, 70,22% de rendimiento) como un aceite amarillo.

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,32 - 7,30 (m, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 7,00 - 6,98 (m, 1H), 5,70 - 5,68 (m, 1H), 4,31 - 4,29 (m, 2H), 3,94 - 3,91 (m, 2H), 2,42 - 2,39 (m, 2H).

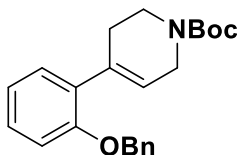
**Intermediario 12B: 4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 4-(2-bromofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo 3 (Intermediario 13J, 500 mg, 1,48 mmol) en dioxano (5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se le añadió 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (311 mg, 1,48 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (614 mg, 4,44 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (110 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 hs a 80°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se extrajo con EtOAc (3x5ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por medio de FCC (5-10% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (350 mg, 1,02 mmol) como un aceite incoloro.

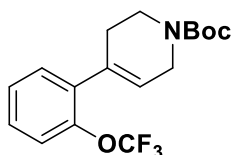
LCMS: Tr: 1,12 min (Método de LCMS 6) MS m/z 242,3 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

**Intermediario 13A: 4-(2-(benciloxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**



A una mezcla de 1-(benciloxi)-2-bromobenceno (6,53 ml, 34,3 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (10,1 g, 32,7 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,334 g, 1,633 mmol) y fosfato de potasio (20,80 g, 98 mmol) se le añadió dioxano (115 ml) y agua (15 ml). La reacción luego se agitó a 100°C durante 16 horas. LCMS mostró una reacción limpia. La reacción se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-20% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (11,86 g, 32,1 mmol) como un aceite beige. LCMS: Tr: 1,37 min (Método de LCMS 2) MS m/z 265,9 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

**Intermediario 13B: 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**



Se agregaron 1-bromo-2-(trifluorometoxi)benceno (10 g, 41,5 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (14,11 g, 45,6 mmol), aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,694 g, 2,075 mmol), y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (26,4 g, 124 mmol) a un matraz de tres bocas de 500 ml. Los reactantes se disolvieron en dioxano desgasificado (160 ml) y agua desgasificada (40 ml) y se agitaron a  $100^\circ\text{C}$  durante 5 horas. La reacción luego se enfrió hasta TA y se filtró a través de una almohadilla de celite, lavando con EtOAc (100 ml). El filtrado se diluyó con 500 ml de EtOAc y se lavó con agua (3x25 ml) y salmuera (1x10 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo luego se disolvió en 100 ml de EtOAc y se filtró a través de una segunda almohadilla de celite y se concentró y luego se purificó por medio de FCC (0  $\rightarrow$  25% EtOAc/heptanos) para producir el intermediario del título como un líquido amarillo (14,09 g, 41 mmol).

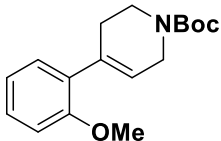
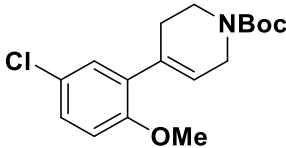
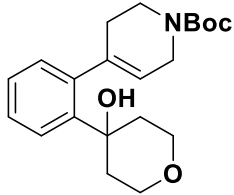
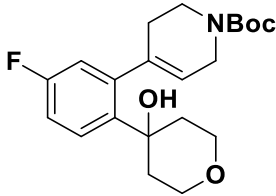
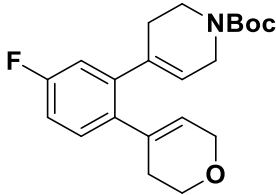
Tr: 3,13 min (Método de LCMS 3). MS  $m/z$  288,1  $[\text{M-Boc+formiato}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 - 7,21 (m, 4H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 4,08 (c,  $J = 2,8$  Hz, 2H), 3,63 (t,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 2,47 (dc,  $J = 5,4, 3,0$  Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

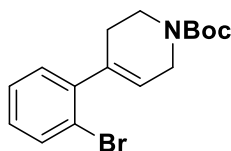
Los siguientes compuestos en la Tabla 12 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 12: Intermediarios 13C a 13I**

| Intermediario | Estructura | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                 | Masa Observada                |
|---------------|------------|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 13C           |            | 1,20<br>Método de LCMS 2           | 226,1<br>$[\text{M-Boc+H}]^+$ | 226,3<br>$[\text{M-Boc+H}]^+$ |
| 13D           |            | 2,36<br>Método de LCMS 3           | 176,1<br>$[\text{M-Boc+H}]^+$ | 176,1<br>$[\text{M-Boc+H}]^+$ |

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                   | Masa Observada                  |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 13E           |    | 1,21<br>Método de LCMS 2           | 190,1<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> | 190,3<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> |
| 13F           |    | 1,31<br>Método de LCMS 1           | 224,1<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> | 223,9<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> |
| 13G           |    | 0,88<br>Método de LCMS 5           | 360,2<br>[M+H] <sup>+</sup>     | No encontrado                   |
| 13H           |   | 0,891<br>Método de LCMS 5          | 378,2<br>[M+H] <sup>+</sup>     | No encontrado                   |
| 13I           |  | 0,977<br>Método de LCMS 5          | 260,1<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> | 260,0<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 13J: 4-(2-bromofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

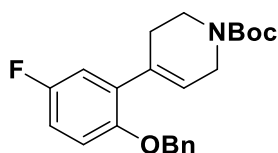


A una solución de 1-bromo-2-yodobenceno (1 g, 3,53 mmol) en dioxano (10 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (984 mg, 3,18 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,46 g, 10,59 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (256 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 hs a 60°C bajo N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción luego se inactivó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se extrajo con EtOAc (3x10 ml), se lavó con NaCl

(20 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-2,5% EtOAc/PE) para proporcionar y luego se purificó una segunda vez utilizando las mismas condiciones para producir el compuesto del título (500 mg, 1,48 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,56 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 5,63 (s a, 1H), 4,03 (s a, 2H), 3,64 (t, *J*=5,0 Hz, 2H), 2,42 (d, *J*=1,5 Hz, 2H), 1,50 (s, 9H).

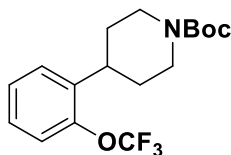
**Intermediario 13K: 4-(2-(benciloxi)-5-fluorofenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 1-(benciloxi)-2-bromo-4-fluorobenceno (2,0 g, 7,11 mmol) en una mezcla de dioxano (20 ml) y H<sub>2</sub>O (2 ml) se le añadió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (2,20 g, 7,11 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,95 g, 21,34 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (520 mg, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 hs bajo N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción luego se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml). Esta solución luego se extrajo con EtOAc (3x20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-30% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el intermediario del título (1,87 g, 4,88 mmol) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 - 7,36 (m, 4H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 3H), 5,80 (s a, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 2,50 (s a, 2H), 1,49 (s, 9H).

**Intermediario 14A: 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



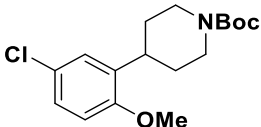
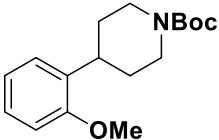
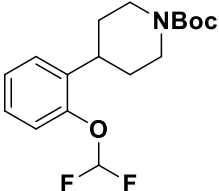
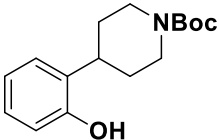
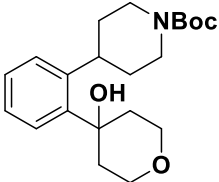
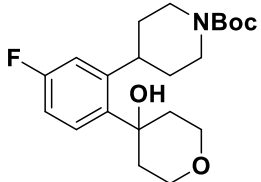
Se añadió 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 13B, 14,09 g, 41,0 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml seguido por 10% Pd-C (4 gramos). Se añadió EtOH (82 ml) al matraz y la reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Luego, se burbujeó hidrógeno por toda la reacción durante 4 horas. La reacción se filtró a través de una almohadilla de celite dos veces y el filtrado se concentró para producir el intermediario del título como un aceite transparente, incoloro (13,75 g, 39,8 mmol).

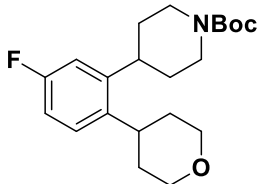
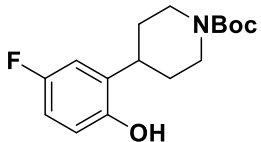
Tr: 3,18 min (Método de LCMS 3). MS m/z 290,3 [M-Boc+formiato]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 - 7,19 (m, 4H), 4,36 - 4,20 (m, 2H), 3,09 (tt, J = 12,1, 3,5 Hz, 1H), 2,85 (td, J = 13,2, 2,5 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,64 (td, J = 12,5, 4,0 Hz, 2H), 1,51 (s, 9H).

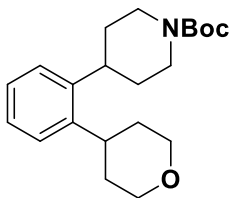
Los siguientes compuestos en la Tabla 14 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 14: Intermediarios 14B a 14I**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                          | Masa Observada                         |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| 14B           |    | 3,09<br>Método de LCMS 3           | 226,1<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        | 226,2<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        |
| 14C           |   | 1,24<br>Método de LCMS 1           | 192,1<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        | 192,3<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        |
| 14D           |  | 0,951<br>Método de LCMS 6          | 272,1<br>[M-Boc+formiato] <sup>+</sup> | 272,0<br>[M-Boc+formiato] <sup>+</sup> |
| 14E           |  | 1,04<br>Método de LCMS 2           | 178,1<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        | 177,9<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        |
| 14F           |  | 0,868<br>Método de LCMS 5          | 244,2<br>[M-Boc-OH] <sup>+</sup>       | 244,1<br>[M-Boc-OH] <sup>+</sup>       |
| 14G           |  | 1,036<br>Método de LCMS 6          | 262,2<br>[M-Boc-OH] <sup>+</sup>       | 262,2<br>[M-Boc-OH] <sup>+</sup>       |

| Intermediario | Estructura                                                                        | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                          | Masa Observada                         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| 14H           |  | 1,06<br>Método de LCMS 6           | 264,2<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        | 264,4<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup>        |
| 14I           |  | 1,05<br>Método de LCMS 6           | 240,1<br>[M-Boc+formiato] <sup>+</sup> | 240,3<br>[M-Boc+formiato] <sup>+</sup> |

**Intermediario 14J: 4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**

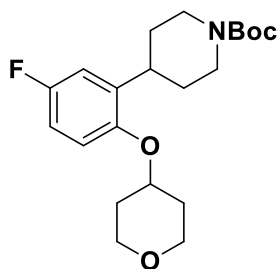


A una solución de 4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 12B, 350 mg, 1,02 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg, 20%) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 hs a 25°C bajo un globo de H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (286 mg, 0,83 mmol) como un aceite amarillo claro el cual se utilizó sin purificación adicional.

Tr: 1,11 min (Método de LCMS 6). MS m/z 246,4 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,19 - 7,14 (m, 2H), 4,22 (d, J=13,2 Hz, 2H), 4,05 (dd, J=4,1, 11,3 Hz, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,21 - 3,02 (m, 2H), 2,92 (s a, 2H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,75 - 1,60 (m, 6H), 1,52 - 1,48 (m, 9H),

**Intermediario 15A: 4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



A una solución de 4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 14J, 850 mg, 2,88 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió tetrahidro-2*H*-piran-4-ol (669 mg, 5,76 mmol) y PPh<sub>3</sub> (1,51 g, 5,76 mmol) y luego se añadió gota a gota DIAD (1,16 g, 5,76 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 hs bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se extrajo con EtOAc (3x10 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-80% EtOAc/PE) para producir el compuesto del título (850 mg, 2,23 mmol) como un sólido amarillo.

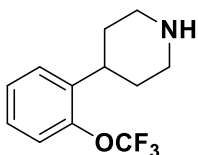
Tr: 1,126 min (Método de LCMS 6) MS *m/z* 280,3 [M-Boc+H]<sup>+</sup>.

El siguiente compuesto en la Tabla 15 se preparó utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 15: Intermediario 15B**

| Intermediario | Estructura | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                   | Masa Observada                  |
|---------------|------------|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 15B           |            | 1,133<br>Método de LCMS 6          | 262,2<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> | 262,2<br>[M-Boc+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 16A: 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidina**



Se añadió 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 14A, 13,75 g, 39,8 mmol) a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se disolvió en DCM (80 ml). La reacción se enfrió hasta 0°C y se incubó durante 10 minutos y luego se añadió TFA (80 ml,

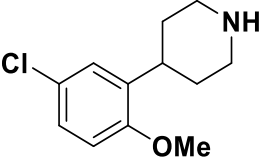
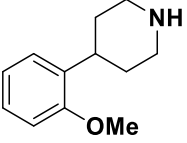
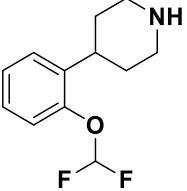
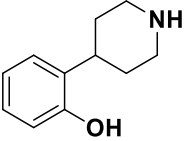
39,8 mmol) y la reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 3 horas. La reacción luego se enfrió hasta 0°C y se inactivó con 6 N KOH (300 ml). Se agregó DCM (200 ml) y las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (5x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera (1x50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el intermediario del título (9090 mg, 37,1 mmol) como un líquido tostado el cual se utilizó sin purificación adicional.

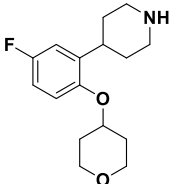
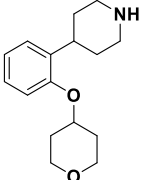
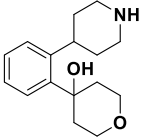
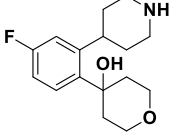
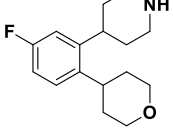
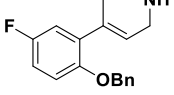
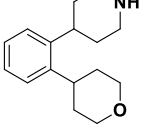
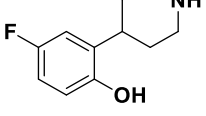
LCMS: Tr: 0,67 min (Método de LCMS 3), MS m/z 246,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 3H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 3,08 (tt, J = 12,0, 3,7 Hz, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,82 (s, 2H), 1,68 (m, 2H).

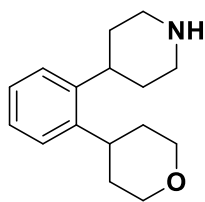
Los siguientes compuestos en la Tabla 16 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 16. Intermediarios 16B a 16 M**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 16B           |  | 1,10<br>Método de LCMS 3           | 226,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 226,0<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16C           |  | 0,50<br>Método de LCMS 1           | 192,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 192,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16D           |  | 0,92<br>Método de LCMS 6           | 228,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 228,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16E           |  | 0,62<br>Método de LCMS 2           | 178,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 178,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 16F           |    | 1,20<br>Método de LCMS 6           | 280,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 280,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16G           |    | 0,86<br>Método de LCMS 6           | 262,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 262,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16H           |    | 0,86<br>Método de LCMS 5           | 262,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 262,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16I           |   | 0,69<br>Método de LCMS 5           | 280,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 280,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16J           |  | 0,884<br>Método de LCMS 5          | 264,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 264,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16K           |  | 0,968<br>Método de LCMS 5          | 284,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 284,1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16L           |  | 0,884<br>Método de LCMS 5          | 246,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 246,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16 M          |  | 0,377<br>Método de LCMS 5          | 196,1<br>[M+H] <sup>+</sup> | 196,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

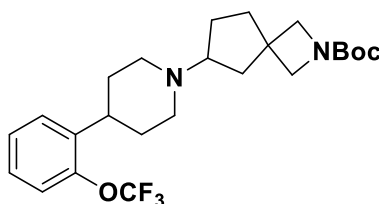
**Intermediario 16N: clorhidrato de 4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidina**



Se añadió 4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 14J, 0,3 g, 0,868 mmol) a HCl/dioxano (4 M, 3 ml) a 25°C. La solución resultante se agitó a 25°C durante 1h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el intermediario del título (150 mg, 0,532 mmol) el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: Tr: 0,67 min (Método de LCMS 6), MS m/z 246,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermediario 17A: 6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo**



Se agregaron 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidina (Intermediario 16A, 9090 mg, 37,1 mmol), 6-oxo-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (8350 mg, 37,1 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom (10 gramos) a un matraz de fondo redondo de 500 ml seguido por DCM (180 ml). La reacción se agitó durante 90 minutos y luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15,7 g, 74,1 mmol) en 3 porciones durante 5 minutos. La reacción luego se agitó durante 16 horas. La reacción luego se calentó hasta 35°C durante 3 horas y después ésta se inactivó con 1 N KOH (200 ml) y se transfirió a un embudo de separación de 500 ml. La fase acuosa se extrajo con DCM (5x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se purificaron por medio de FCC (0-7% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para producir el intermediario del título (9090 mg, 20,0 mmol) como un líquido tostado.

LCMS: Tr: 3,30 min (Método de LCMS 4), MS m/z 455,3 [M+H]<sup>+</sup>.

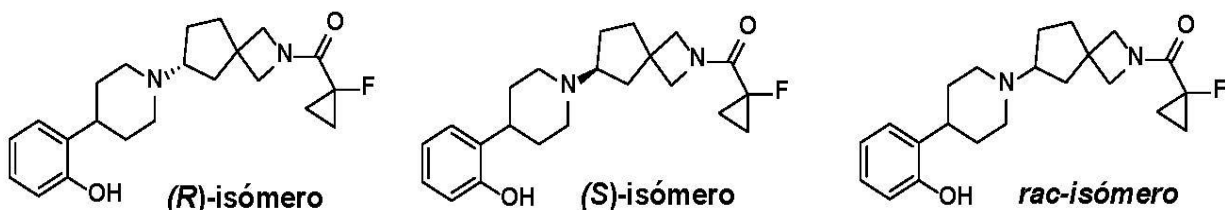
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,04 - 2,89 (m, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,24 - 2,01 (m, 3H), 1,90 (m, 7H), 1,62 (s, 1H), 1,47 (d, *J* = 2,9 Hz, 9H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 17 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

Tabla 17: Intermediarios 17B a 17E

| Intermediario | Estructura | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada               | Masa Observada              |
|---------------|------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 17B           |            | 1,62<br>Método de LCMS 3           | 435,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 434,9<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 17C           |            | 0,82<br>Método de LCMS 1           | 401,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 401,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 17D           |            | 3,03<br>Método de LCMS 3           | 437,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 437,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 17E           |            | 1,116<br>Método de LCMS 5          | 473,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 473,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 17F:** (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona e **Intermediario 17G:** (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona y **Ejemplo 17H:** rac-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona



A una solución de MeOH (30 ml) de 2-(piperidin-4-il)fenol (Intermediario 16E, 1722 mg, 4,25 mmol) y 2-(1-fluorociclopropanocarbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 748 mg, 3,54 mmol), se le añadió TEA (1,974 ml, 14,16 mmol) y cloruro de zinc (0,5 M en THF, 10,62 ml, 5,31 mmol). La solución se agitó a 50°C durante 2 hs y luego ésta se enfrió hasta 0°C y se añadió cianoborohidruro de sodio (445 mg, 7,08 mmol) y luego la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 hs. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-5% MeOH/DCM) para producir el Ejemplo 17H y luego los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (CHIRALCEL® OD-H 20x250 mm, 30% EtOH (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 100 bar, 60 ml/min). El enantiómero de funcionamiento más rápido se aisló como el Intermediario 17F (426 mg, 1,09 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento se aisló como el Intermediario 17G (463 mg, 1,18 mmol).

### Intermediario 17F

CFS: Tr: 3,05 min (Chiralpak® IB 4,6x100 mm, 5 µM, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 1,99 min (Método de LCMS 4), MS m/z 373,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 6,83 - 6,70 (m, 2H), 4,48 - 4,22 (m, 2H), 4,05 - 3,84 (m, 2H), 3,14 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,76 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,08 (m, 3H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,87 - 1,69 (m, 5H), 1,65 - 1,51 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 4H).

Intermediario 17G

CFS: Tr: 3,25 min (Chiralpak® IB 4,6x100 mm, 5 µM, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 1,98 min (Método de LCMS 4), MS m/z 373,0 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,10 (dd,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 6,98 (td,  $J = 7,7, 1,6$  Hz, 1H), 6,82 - 6,69 (m, 2H), 4,47 - 4,24 (m, 2H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,69 (c,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 1,86 - 1,70 (m, 5H), 1,59 (m, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 4H).

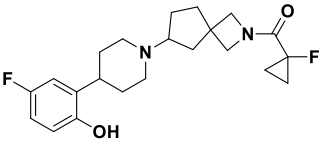
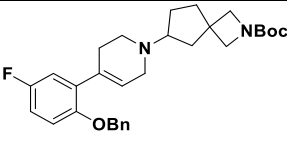
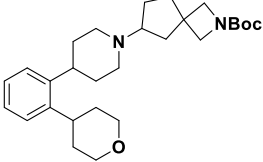
Intermediario 17H

LCMS: Tr: 0,91 min (Método de LCMS 2), MS  $m/z$  372,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

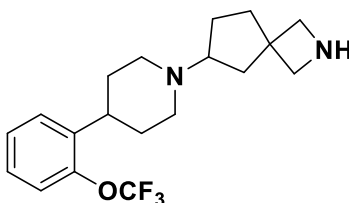
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,10 (dd,  $J = 7,4, 1,7$  Hz, 1H), 6,99 (td,  $J = 7,6, 1,7$  Hz, 1H), 6,89 - 6,66 (m, 2H), 4,48 - 4,23 (m, 2H), 4,10 - 3,80 (m, 2H), 3,22 (d,  $J = 11,8$  Hz, 2H), 2,97 (d,  $J = 14,5$  Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,10 - 1,71 (m, 8H), 1,62 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 1,36 - 1,16 (m, 3H).

Los siguientes compuestos en la Tabla 18 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

**Tabla 18. Intermediarios 17I a 17K**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tiempo de retención (min) y Método | Masa Esperada                    | Masa Observada                   |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 17I           |  | 0,916<br>Método de LCMS 6          | 391,2<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ | 391,4<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ |
| 17J           |  | 1,62<br>Método de LCMS 6           | 493,3<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ | 493,5<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ |
| 17K           |  | 1,28<br>Método de LCMS 2           | 455,3<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ | 455,5<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ |

**Intermediario 18A: 6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



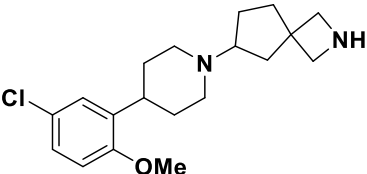
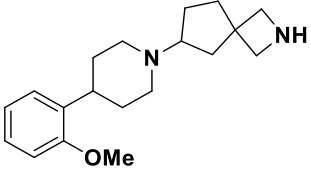
Se añadió 6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 17A, 9090 mg, 20,00 mmol) a un matraz de fondo redondo de 500 ml seguido por DCM (100 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se agregó lentamente TFA (50 ml). La reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 1 hora y luego la reacción se concentró. El residuo se recogió en DCM (200 ml) y se inactivó con 1 N KOH (100 ml). La solución se transfirió a un embudo de separación de 500 ml y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 20% MeOH/DCM (5x100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El aceite marrón resultante (7690 mg, 21,7 mmol) se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional.

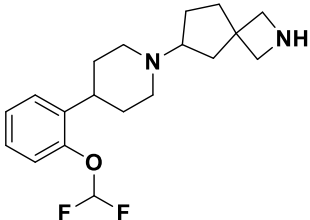
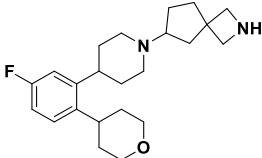
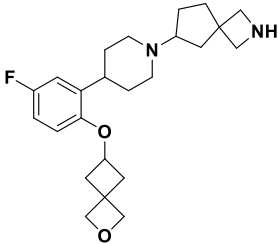
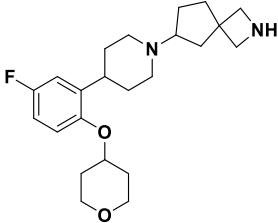
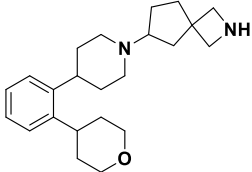
LCMS: Tr: 0,65 min (Método de LCMS 3) MS m/z 355,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42 – 7,40 (m, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 3H), 3,73-3,56 (m, 3H), 3,17-3,15 (m, 2H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,26 (dd, J = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,22 – 2,06 (m, 2H), 2,06 – 1,82 (m, 3H), 1,82 – 1,69 (m, 5H), 1,58-1,50 (m, 1H).

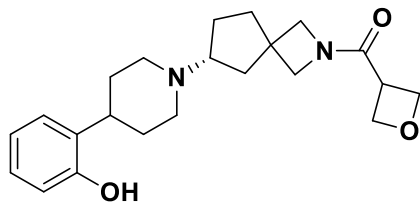
Los siguientes compuestos en la Tabla 19 se prepararon utilizando un procedimiento similar usando los materiales de partida relevantes:

**Tabla 19. Intermediarios 18B a 18H**

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tr(min)<br>Método        | Mass<br>Expera<br>da        | Mass<br>Observada           |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 18B           |  | 0,57<br>Método de LCMS 1 | 335,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 335,0<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 18C           |  | 0,43<br>Método de LCMS 1 | 301,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 301,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| Intermediario | Estructura                                                                          | Tr(min)<br>Método         | Mass<br>Expera<br>da        | Mass<br>Observada           |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 18D           |    | 0,85<br>Método de LCMS 2  | 337,2<br>[M+H] <sup>+</sup> | 337,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 18E           |    | 0,765<br>Método de LCMS 5 | 373,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 373,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 18F           |   | 0,58<br>Método de LCMS 5  | 401,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 401,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 18G           |  | 0,801<br>Método de LCMS 5 | 389,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 389,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 18H           |  | 0,51<br>Método de LCMS 1  | 355,3<br>[M+H] <sup>+</sup> | 355,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

**Intermediario 19A:** (R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona

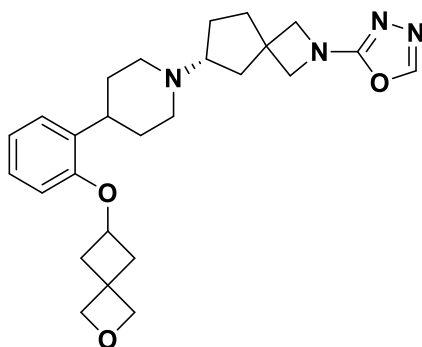


A una solución de DMF (5 ml) y DCM (5 ml) se le añadió ácido oxetan-3-carboxílico (0,633 g, 6,20 mmol) seguido por TBTU (1,991 g, 6,20 mmol). La reacción se agitó durante 10 min y luego se agregaron (*R*)-2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-yl)piperidin-4-yl)fenol (Intermediario 4S, 0,888 g, 3,1 mmol) y DIEA (2,166 ml, 12,40 mmol) como una solución en DMF (3 ml) y DCM (5 ml). La mezcla resultante luego se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una mezcla de THF (17 ml) y agua (3 ml) y se añadió hidróxido de litio (742 mg, 31,0 mmol). Se agregó MeOH (1 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de FCC (0-8% MeOH (1% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH)/DCM) para producir el compuesto del título como un sólido de color crema (790 mg, 2,11 mmol).

LCMS: Tr: 1,52 min (Método de LCMS 3) MS *m/z* 371,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,12 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,07 – 6,95 (m, 1H), 6,78 (dd, *J* = 17,5, 8,0 Hz, 2H), 4,80 (m, 4H), 4,08 – 3,80 (m, 5H), 3,17 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,72 (m, 6H), 1,70 – 1,53 (m, 1H).

**Ejemplo 1A** (*R*)-2-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-yl)oxi)fenil)piperidin-1-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-2-yl)-1,3,4-oxadiazol

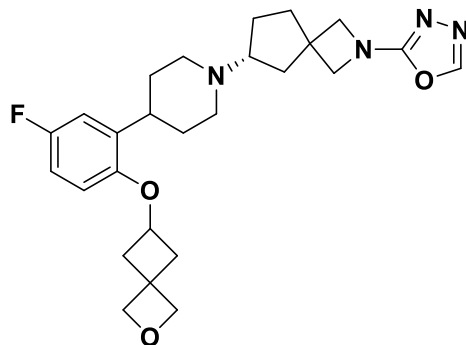


(*R*)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-6-yl)piperidin-4-yl)fenol (Intermediario 6A, 36 mg, 0,10 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ilo (Intermediario 7A, 30 mg, 0,11 mmol), y carbonato de cesio (66 mg, 0,20 mmol) se suspendieron en DMF (0,5 ml). La reacción se calentó a 80°C durante 2 días, se diluyó con acetato de etilo (50

ml), se lavó con agua (2x10 ml), y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)), y mediante FCC (0-5% MeOH (10% 7 N NH<sub>3</sub>)/DCM) para producir el compuesto del título (25 mg, 0,055 mmol) como un sólido blanco espumoso. LCMS: Tr: 2,15 min (Método de LCMS 4) MS m/z 451,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 6,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 1H), 2,90 - 2,80 (m, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 3H), 2,23 - 1,92 (m, 5H), 1,89 - 1,69 (m, 5H), 1,68 - 1,55 (m, 1H).

**Ejemplo 1B: (R)-2-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

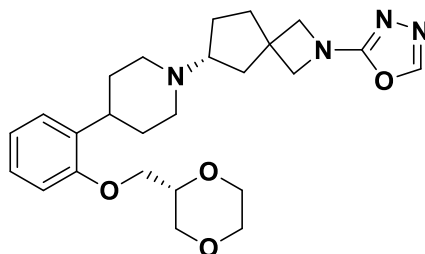


(R)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 6B, 22 mg, 0,059 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ilo (Intermediario 7A, 17 mg, 0,065 mmol), y carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol) se suspendieron en DMF (0,5 ml). La reacción se calentó a 80°C durante 16 hs, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)), y mediante FCC (0-40% acetato de etilo (10% 7 N NH<sub>3</sub>)/heptano) para producir el compuesto del título (7,3 mg, 0,015 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 2,27 min (Método de LCMS 4) MS m/z 469,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,8, 3,0 Hz, 1H), 6,82 (td, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,53 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,17 - 3,95 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,93 (tt, *J* = 12,0, 4,0 Hz, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,70 (tt, *J* = 9,3, 7,2 Hz, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 3H), 2,19 - 1,90 (m, 5H), 1,86 - 1,75 (m, 3H), 1,75 - 1,54 (m, 3H).

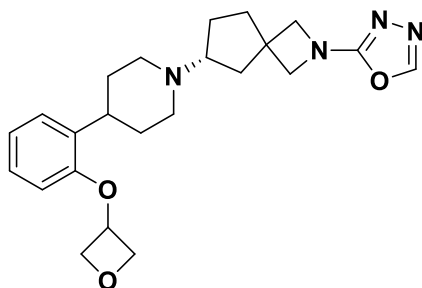
**Ejemplo 1C:** 2-(((*R*)-6-(4-(2-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol



5-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermediario 6E, 180 mg, 0,422 mol), 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo (Intermediario 7B, 138 mg, 0,506 mmol), y carbonato de cesio (413 mg, 1,27 mmol) se suspendieron en DMF (1,8 ml), y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. Se añadió carbonato de cesio adicional (275 mg, 0,844 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas adicionales a TA. Luego, se agregó una solución de 4 N HCl para ajustar el pH hasta 2, y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. El residuo se concentró, y se purificó por medio de FCC de fase inversa C<sub>18</sub> (0-80% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (93 mg, 0,20 mmol). LCMS: Tr: 2,10 min (Método de LCMS 4) MS m/z 455,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,69-8,55 (m, 1H), 7,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,00-6,83 (m, 2H), 4,06-3,82 (m, 8H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,16-2,94 (m, 2H), 2,92-2,73 (m, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,26-2,09 (m, 1H), 2,07-1,42 (m, 10H).

**Ejemplo 1D:** (*R*)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol



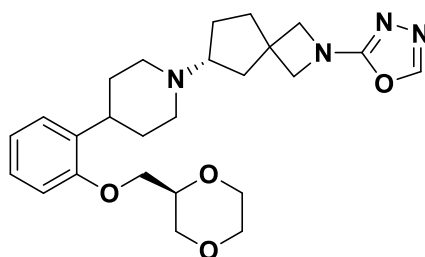
5-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermediario 6E, 75 mg, 0,18 mmol), 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (80 mg, 0,35 mmol), y carbonato de cesio (172 mg, 0,528 mmol) se suspendieron en

DMF (0,70 ml), y la reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. Luego, se añadió una solución de 4 N HCl para ajustar el pH hasta 2, y la reacción se agitó a TA durante 5 horas. Se agregó una solución de 2 M LiOH para ajustar el pH hasta 8, y la solución se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,065 mmol).

LCMS: Tr: 1,99 min (Método de LCMS 4) MS m/z 411,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 7,28-7,05 (m, 2H), 6,94 (s a, 1H), 6,53 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 5,28 (s a, 1H), 5,01-4,88 (m, 2H), 4,54 (s a, 2H), 4,13-3,85 (m, 4H), 3,70-3,47 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,15-2,84 (m, 2H), 2,23-1,38 (m, 12H).

**Ejemplo 1E: 2-(((*R*)-6-(4-(2-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

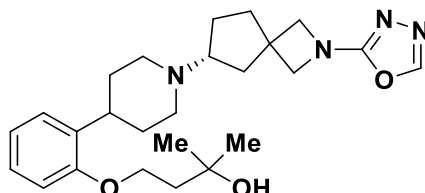


5-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermediario 6E, 150 mg, 0,352 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metilo (Intermediario 7D, 115 mg, 0,422 mmol), y carbonato de cesio (344 mg, 1,06 mmol) se suspendieron en DMF (1,5 ml), y la reacción se agitó a TA durante 16 hs. Se añadió carbonato de cesio adicional (229 mg, 0,703 mmol), y la reacción se agitó durante otras 16 horas a TA. Luego se añadió una solución de 4 N HCl para ajustar el pH hasta 2, y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. Después se agregó una solución de 2 M LiOH para ajustar el pH hasta 8, y la solución se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por medio de HPLC (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)), y además por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 0,16 mmol).

LCMS: Tr: 2,09 min (Método de LCMS 4) MS m/z 455,3 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,62 (s, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 6,95-6,86 (m, 2H), 4,04-3,82 (m, 8H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,07-2,96 (m, 2H), 2,87-2,75 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,04-1,77 (m, 5H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,65-1,40 (m, 3H).

**Ejemplo 1F:** 5-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo

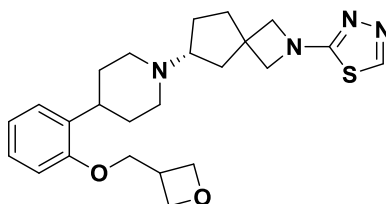


5-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo (Intermediario 6E, 103 mg, 0,241 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (Intermediario 7G, 69 mg, 0,27 mmol), y carbonato de cesio (236 mg, 0,724 mmol) se suspendieron en DMF (1,0 ml), y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. Luego, se añadió una solución de 4 N HCl para ajustar el pH hasta 2, y la reacción se agitó a TA durante 16 horas. Después se agregó una solución de 2 M LiOH para ajustar el pH hasta 8, y la solución se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)), y además por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,080 mmol).

LCMS: Tr: 2,13 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  441,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,62 (s, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,06 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,02-3,87 (m, 4H), 3,00 (s a, 2H), 2,86 (s a, 1H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 2,04-1,77 (m, 7H), 1,76-1,63 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,50-1,39 (m, 1H), 1,20-1,14 (m, 6H).

**Ejemplo 1G:** (*R*)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol

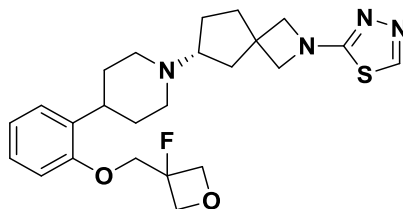


Se disolvió (*R*)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 5D, 7,6 mg, 0,021 mmol) en DMF (0,3 ml) y se añadió 3-(yodometil)oxetano (8,1 mg, 0,041 mmol) seguido por carbonato de cesio (13 mg, 0,041 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y después se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (3,3 mg, 0,0073 mmol).

LCMS: Tr: 2,11 min (Método de LCMS 4) MS m/z 441,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 4,88 (dd, *J* = 8,0, 6,1 Hz, 2H), 4,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,18 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,11 - 3,95 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,78 - 2,62 (m, 1H), 2,30 (dd, *J* = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,14 (c, *J* = 11,0, 9,9 Hz, 2H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,89 - 1,65 (m, 5H), 1,65 - 1,54 (m, 1H).

**Ejemplo 1H: (R)-2-(6-(4-(2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**

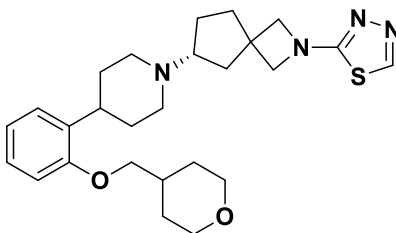


Se disolvió (*R*)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 5D, 9,4 mg, 0,025 mmol) en DMF (0,3 ml) y se añadió 4-metilbencenosulfonato de (3-fluorooxetan-3-il)metilo (Intermediario 7H, 7,9 mg, 0,030 mmol) seguido por carbonato de cesio (17 mg, 0,053 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y después se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 15-40% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) y además, por medio de FCC (0-5% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 0,013 mmol).

LCMS: Tr: 2,15 min (Método de LCMS 4) MS m/z 459,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 2H), 4,84 - 4,72 (m, 4H), 4,35 (d, *J* = 18,9 Hz, 2H), 4,12 - 3,93 (m, 4H), 3,22 - 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,31 (dd, *J* = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,21 - 1,93 (m, 5H), 1,88 - 1,54 (m, 6H).

**Ejemplo 1I: (R)-2-(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**

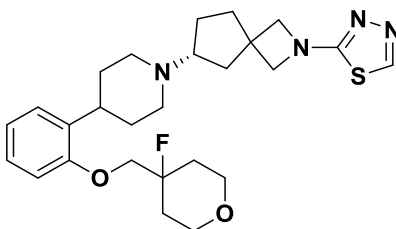


Se disolvió (*R*)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 5D, 9,9 mg, 0,027 mmol) en DMF (0,3 ml) y se añadió 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano (7,3 mg, 0,032 mmol) seguido por carbonato de cesio (17 mg, 0,053 mmol). La reacción se agitó a TA durante 48 horas y luego se incubó a 50°C durante 16 hs, se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (8,1 mg, 0,017 mmol).

LCMS: Tr: 2,44 min (Método de LCMS 4) MS m/z 469,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,21 - 7,07 (m, 2H), 6,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,14 - 3,93 (m, 6H), 3,85 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,78 - 2,62 (m, 1H), 2,31 (dd, *J* = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,20 - 1,91 (m, 6H), 1,89 - 1,45 (m, 10H).

**Ejemplo 1J:** (*R*)-2-(6-(4-(2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol

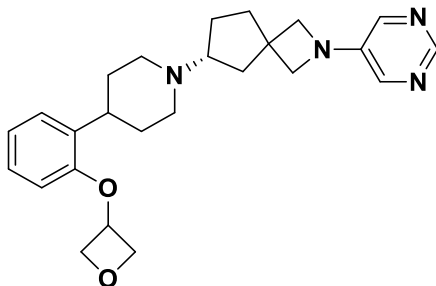


Se disolvió (*R*)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 7D, 12 mg, 0,033 mmol) en DMF (0,3 ml) y se añadió 4-(bromometil)-4-fluorotetrahidro-2H-pirano (7,8 mg, 0,040 mmol) seguido por carbonato de cesio (21 mg, 0,066 mmol). La reacción se agitó a TA durante 16 horas. Luego, se añadió 4-(bromometil)-4-fluorotetrahidro-2H-pirano adicional (7,8 mg, 0,040 mmol) y la reacción se incubó a 50°C durante 24 horas, a 80°C durante 24 horas, a 100°C durante 96 horas, se filtró y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 0,0081 mmol).

LCMS: Tr: 2,35 min (Método de LCMS 4) MS m/z 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,93 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 4,12 - 3,95 (m, 6H), 3,86 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,31 (dd,  $J = 12,9, 7,3$  Hz, 1H), 2,19 - 1,55 (m, 15H).

**Ejemplo 1K: (R)-6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

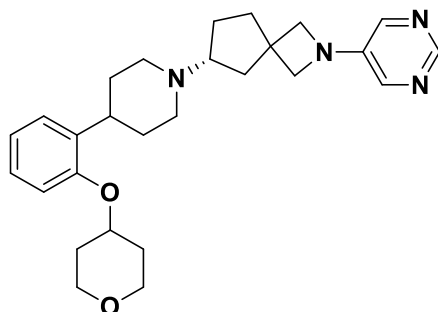


(R)-2-(1-(2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 6G, 79 mg, 0,217 mmol), 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (43 mg, 0,188 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (246 mg, 0,754 mmol) se disolvieron en MeCN (5 ml) y la reacción se agitó a  $80^\circ\text{C}$  durante 16 hs. Se agregaron 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (28 mg, 0,101) y MeCN (5 ml) adicionales y la reacción se agitó durante 16 hs adicionales a  $95^\circ\text{C}$ . Luego, se eliminó el solvente bajo presión reducida y la mezcla cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg, 0,022 mmol).

LCMS: Tr: 0,64 (Método de LCMS 1) MS  $m/z$  421,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,23 (dd,  $J = 7,4, 1,7$  Hz, 1H), 7,12 (td,  $J = 7,8, 1,8$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,49 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 5,28 (p,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 5,03 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 4,70 (dd,  $J = 7,3, 4,8$  Hz, 2H), 3,98 - 3,82 (m, 4H), 3,24 (d,  $J = 10,6$  Hz, 2H), 3,07 (t,  $J = 11,9$  Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,38 - 2,19 (m, 3H), 2,12 - 1,95 (m, 3H), 1,95 - 1,75 (m, 5H), 1,71 - 1,60 (m, 1H).

**Ejemplo 1L: (R)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

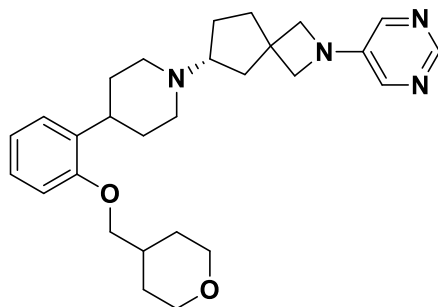


(*R*)-2-(1-(2-(pyrimidin-5-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-6-yl)piperidin-4-yl)fenol (Intermediario 6G, 105 mg, 0,288 mmol), 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo (73,8 mg, 0,288 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (375 mg, 1,152 mmol) se disolvieron en MeCN (5 ml) y la solución se agitó a 80°C durante 16 hs. Luego, se eliminó el solvente bajo presión reducida y la mezcla cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) y por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (10,4 mg, 0,023 mmol).

LCMS: Tr: 0,70 min (Método de LCMS 1) MS m/z 449,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,27 - 7,03 (m, 2H), 7,02 - 6,82 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,01 - 3,79 (m, 6H), 3,62 (m, 2H), 3,20 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,76 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 2,31 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,18 (c, J = 11,7 Hz, 2H), 2,02 (m, 5H), 1,90 - 1,55 (m, 8H).

**Ejemplo 1M: (*R*)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



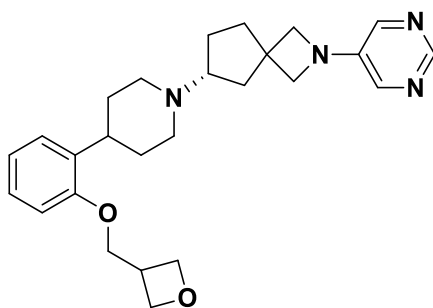
(*R*)-2-(1-(2-(pyrimidin-5-yl)-2-azaspiro[3,4]octan-6-yl)piperidin-4-yl)fenol (Intermediario 6G, 80 mg, 0,219 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo de (68,2 mg, 0,252 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (286 mg, 0,878 mmol) se disolvieron en MeCN (5 ml) y la reacción se agitó a 91°C durante 16 hs. Luego, se eliminó el solvente bajo presión reducida y la mezcla

cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 0,015 mmol).

LCMS: Tr: 0,74 min (Método de LCMS 1) MS  $m/z$  463,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 2H), 6,90 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 4,04 - 3,81 (m, 7H), 3,49 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,86 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 3H), 2,16 - 1,92 (m, 4H), 1,92 - 1,44 (m, 10H).

**Ejemplo 1N: (R)-6-(4-(2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

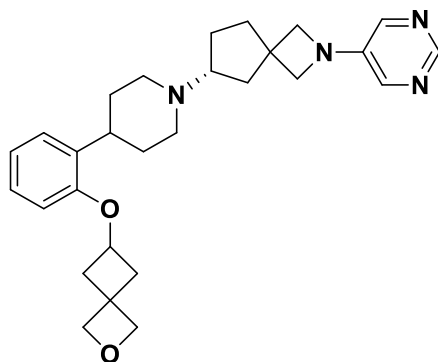


(R)-2-(1-(2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 6G, 80 mg, 0,219 mmol), 3-(yodometil)oxetano (50 mg, 0,252 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (286 mg, 0,878 mmol) se disolvieron en MeCN (5 ml) y la solución se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 16 hs. Luego, se eliminó el solvente bajo presión reducida y la mezcla cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,5 mg, 0,103 mmol).

LCMS: Tr: 1,14 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  435,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,27 - 7,07 (m, 2H), 7,00 - 6,82 (m, 2H), 4,89 (dd,  $J = 8,0, 6,1$  Hz, 2H), 4,66 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2H), 4,18 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,96 - 3,81 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 3,18 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,30 (dd,  $J = 12,9, 7,2$  Hz, 1H), 2,19 (s, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 3H), 1,90 - 1,56 (m, 6H).

**Ejemplo 1O: (R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

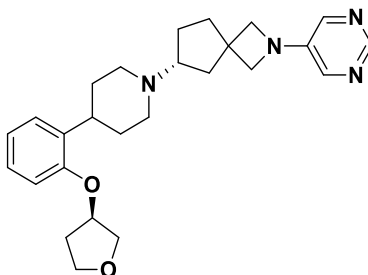


(*R*)-2-(1-(2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 6G, 80 mg, 0,219 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ilo (Intermediario 7A, 67,7 mg, 0,252 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (286 mg, 0,878 mmol) se disolvió en MeCN (5 ml) y la solución se agitó a 95°C durante 16 hs. Luego, se eliminó el solvente bajo presión reducida y la mezcla cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para proporcionar el compuesto del título (10,6 mg, 0,203 mmol).

LCMS: Tr: 0,67 min (Método de LCMS 1) MS  $m/z$  461,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,22 - 7,04 (m, 2H), 6,88 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,72 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,57 (p,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 4H), 3,18 (s, 2H), 3,02 - 2,88 (m, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 3H), 2,18 (s, 2H), 2,11 - 1,92 (m, 3H), 1,87 - 1,57 (m, 6H).

**Ejemplo 1P: (*R*)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



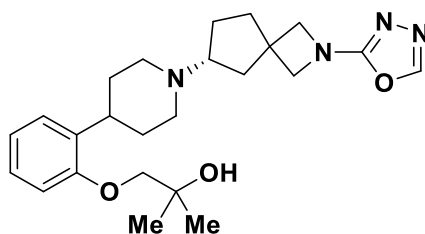
(*R*)-2-(1-(2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenol (Intermediario 6G, 80 mg, 0,219 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (*S*)-tetrahidrofuran-3-ilo (Intermediario 7C, 61,2 mg, 0,252 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (286 mg, 0,878 mmol) se disolvieron en MeCN (5 ml) para

proporcionar una solución amarilla. La solución se agitó a 95°C durante 16 hs y luego, se eliminó el solvente bajo presión reducida. La mezcla cruda se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH)/DCM) y HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,036 mmol).

LCMS: Tr: 0,64 min (Método de LCMS 1) MS m/z 435,5. [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 2H), 5,09 - 5,02 (m, 1H), 4,01 - 3,81 (m, 8H), 3,22 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,39 - 2,20 (m, 3H), 2,16 - 1,92 (m, 4H), 1,89 - 1,56 (m, 6H).

**Ejemplo 2A:** (R)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol



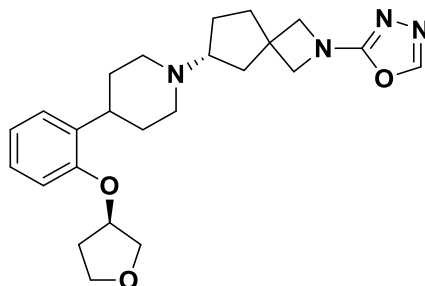
(R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol

(Intermediario 4C, 65 mg, 0,21 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (46 mg, 0,21 mmol), y fosfato de potasio (44 mg, 0,21 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,38 ml), y THF (0,042 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 hs, y luego la mezcla se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM). El intermediario obtenido (66 mg, 0,13 mmol) se disolvió en MeOH (1,3 ml), y se añadió una solución de 2 M LiOH (0,59 ml, 1,2 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 horas, y se añadió una solución de 4 N HCl para ajustar el pH < 3. La reacción se agitó a TA durante 16 hs, se concentró, y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,070 mmol).

LCMS: Tr: 2,06 min (Método de LCMS 4) MS m/z 427,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,03-3,86 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,08-2,97 (m, 2H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,13 (dd, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 2,04-1,78 (m, 5H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,64-1,37 (m, 3H), 1,23 (s, 6H).

**Ejemplo 2B: 2-((*R*)-6-(4-(2-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

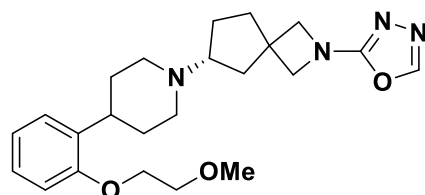


(*R*)-6-(4-(2-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4D, 144 mg, 0,404 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (89 mg, 0,40 mmol), y fosfato de potasio (257 mg, 1,21 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,73 ml), y THF (0,081 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 2A y el producto se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM), y por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 0,086 mmol).

LCMS: Tr: 2,15 min (Método de LCMS 4) MS *m/z* 425,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 2H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,02-3,85 (m, 5H), 3,84-3,71 (m, 3H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 1H).

**Ejemplo 2C: 5-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (*R*)-etilo**

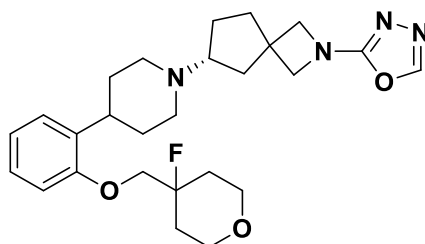


(*R*)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4E, 86 mg, 0,25 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (55 mg, 0,25 mmol), y fosfato de potasio (53 mg, 0,25 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,50 ml), y THF (0,05 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 2A y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM

NH<sub>4</sub>OH)), y mediante FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,043 mmol). LCMS: Tr: 2,16 min (Método de LCMS 4) MS m/z 413,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,96-6,86 (m, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 4,01-3,87 (m, 4H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,03-1,79 (m, 5H), 1,76-1,66 (m, 3H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H).

**Ejemplo 2D: (R)-2-(6-(4-(2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

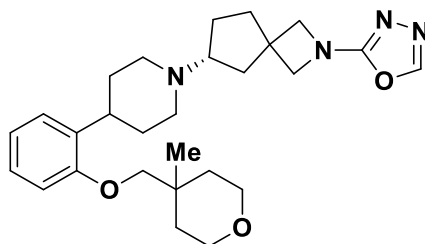


(R)-6-(4-(2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4F, 58 mg, 0,14 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (35 mg, 0,16 mmol), y fosfato de potasio (34 mg, 0,16 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,26 ml), y THF (0,029 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 2A y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,039 mmol).

LCMS: Tr: 1,18 min (Método de LCMS 3) MS m/z 471,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 6H), 3,86 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,29 (dd, *J* = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,19 - 1,52 (m, 15H).

**Ejemplo 2E: (R)-2-(6-(4-(2-((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

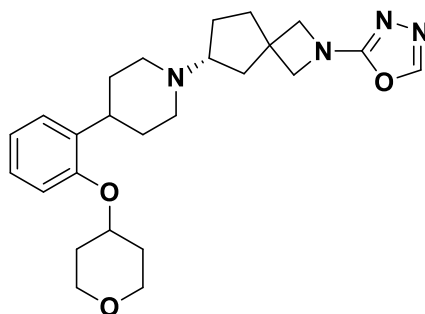


(*R*)-6-(4-(2-((4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4G, 56 mg, 0,14 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (34 mg, 0,16 mmol), y fosfato de potasio (33 mg, 0,16 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,26 ml), y THF (0,03 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 2A y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,033 mmol).

LCMS: Tr: 2,49 min (Método de LCMS 3) MS m/z 467,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 4,13 - 3,97 (m, 4H), 3,83 - 3,64 (m, 6H), 3,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,29 (dd, *J* = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,18 - 1,93 (m, 5H), 1,89 - 1,64 (m, 7H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (m, 3,4 Hz, 2H), 1,20 (s, 3H).

**Ejemplo 2F:** (*R*)-2-(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol



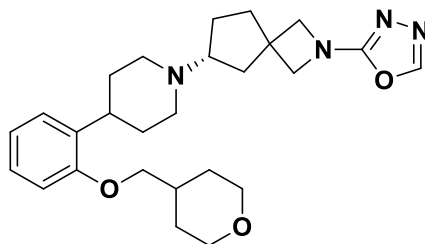
(*R*)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4H, 108 mg, 0,291 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (64 mg, 0,29 mmol), y fosfato de potasio (186 mg, 0,874 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,53 ml), y THF (0,06 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 2A y el producto se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM), y por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 0,13 mmol).

LCMS: Tr: 2,23 min (Método de LCMS 4) MS m/z 439,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 7,22-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 4,66-4,51 (m, 1H), 4,03-3,86 (m, 4H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 2H), 3,08-2,96 (m,

2H), 2,93-2,81(m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,13 (dd,  $J = 12,7, 6,8$  Hz, 1H), 2,05-1,90 (m, 5H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 3H), 1,66-1,55 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 1H).

**Ejemplo 2G:** **(R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

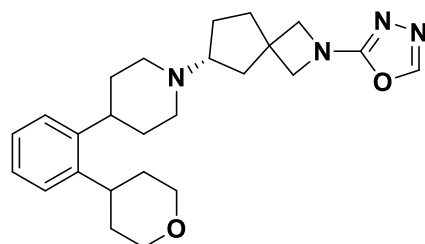


5-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de (R)-etilo (Intermediario 4I, 119 mg, 0,309 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (68 mg, 0,31 mmol), y fosfato de potasio (66 mg, 0,31 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,56 ml), y THF (0,06 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 2A y el producto se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 2,38 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  453,2  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,62 (s, 1H), 7,20-7,08 (m, 2H), 6,96-6,82 (m, 2H), 4,02-3,78 (m, 8H), 3,40-3,34 (m, 2H), 3,07-2,95 (m, 2H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,07-1,77 (m, 6H), 1,75-1,64 (m, 5H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,49-1,31 (m, 3H).

**Ejemplo 2H:** **(R)-2-(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**



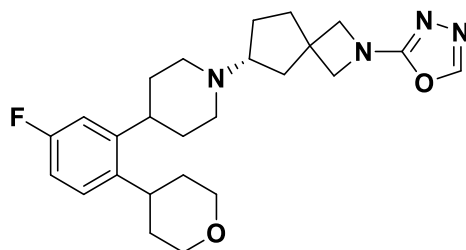
(R)-6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Y, 27 mg, 0,076 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (18 mg, 0,084 mmol), y fosfato de potasio (18 mg, 0,084 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,14 ml) y THF (0,02 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y

luego se añadió MeOH (1 ml) seguido por agua (0,5 ml) y LiOH (25 mg, 0,61 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, y luego se añadió una solución de 6 M HCl hasta que el pH fue <2. La reacción se agitó a TA durante 1 hora y luego se concentró y se basificó con una solución saturada de carbonato de sodio. La solución se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 10-30% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% ácido fórmico)) para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 0,014 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 2,15 min (Método de LCMS 4) MS m/z 423,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,64 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,18-7,11 (m, 2H), 4,03-3,88 (m, 6H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,11-2,96 (m, 3H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,77-1,58 (m, 7H), 1,58-1,50 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H).

**Ejemplo 2I:** (R)-2-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol

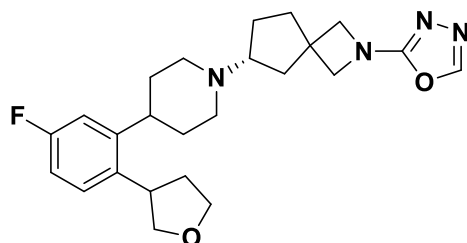


(R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4K, 47 mg, 0,10 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (27 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio (24 mg, 0,11 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (1,8 ml) y THF (0,20 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se añadió MeOH (0,5 ml) seguido por agua (0,5 ml) y LiOH (34 mg, 0,81 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas y luego se añadió una solución de 6 M HCl hasta que el pH <2. La reacción se agitó a TA durante 1 hora, se concentró y se basificó con una solución saturada de carbonato de sodio. La solución luego se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) y por medio de FCC (0-5% MeOH (1% NH<sub>3</sub> en MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (5,8 mg, 0,013 mmol) como un sólido beige.

LCMS: Tr: 2,17 min (Método de LCMS 4) MS m/z 441,3 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,7, 6,0$  Hz, 1H), 6,97 (dd,  $J = 10,9, 2,8$  Hz, 1H), 6,90 (td,  $J = 8,4, 2,7$  Hz, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 6H), 3,59 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,39 - 2,18 (m, 3H), 2,11 - 1,93 (m, 3H), 1,91 - 1,73 (m, 7H), 1,68 - 1,56 (m, 3H).

**Ejemplo 2J: 2-((6R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

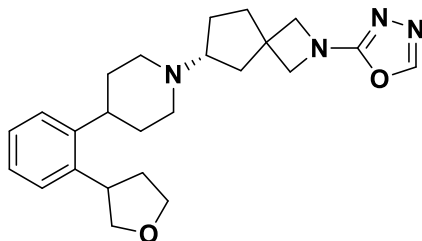


(6R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4L, 52 mg, 0,12 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (31 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio (30 mg, 0,14 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,21 ml) y THF (0,023 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se añadió MeOH (0,5 ml) seguido por agua (0,5 ml) y LiOH (39 mg, 0,93 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas y luego se añadió una solución de 6 M HCl hasta que el pH <2. La reacción se agitó a TA durante 1 hora, se concentró y ésta luego se basificó con una solución saturada de carbonato de sodio. La reacción se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) y además por medio de FCC (0-5% MeOH (1%  $\text{NH}_3$  en MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (6,1 mg, 0,014 mmol) como una mezcla de diastereómeros.

LCMS: Tr: 2,11 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  427,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 7,32 (dd,  $J = 8,7, 5,9$  Hz, 1H), 6,98 (dd,  $J = 10,8, 2,8$  Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 6H), 3,90 (c,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,41 - 2,20 (m, 4H), 2,11 - 1,89 (m, 4H), 1,88 - 1,74 (m, 5H), 1,68 - 1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 2K: 2-((6R)-6-(4-(2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**



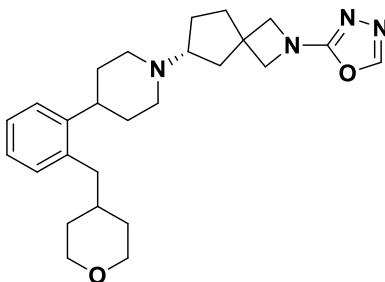
**(6R)-6-(4-(2-(tetrahydrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

(Intermediario 4 M, 50 mg, 0,12 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (31 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio (30 mg, 0,14 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,21 ml) y THF (0,023 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se añadió MeOH (0,5 ml) seguido por agua (0,5 ml) y LiOH (39 mg, 0,93 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas y luego se añadió una solución de 6 M HCl (0,29 ml) hasta que el pH <2. La reacción se agitó a TA durante 1 hora, se concentró y se basificó con una solución saturada de carbonato de sodio. La solución luego se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) y además por medio de FCC (0-5% MeOH (1% NH<sub>3</sub> en MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (6,4 mg, 0,015 mmol) como una mezcla de diastereómeros.

LCMS: Tr: 2,00 min (Método de LCMS 4) MS m/z 409,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 2H), 4,15 - 3,98 (m, 6H), 3,91 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,41 - 2,17 (m, 4H), 2,12 - 1,93 (m, 4H), 1,90 - 1,72 (m, 5H), 1,67 - 1,54 (m, 1H).

**Ejemplo 2L: (R)-2-(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**



**Paso 1: (R)-6-(4-(2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo**

(*R*)-6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 6C, 300 mg, 0,776 mmol) se disolvió en DCM (7 ml) y se añadió piridina (0,13 ml, 1,5 mmol). La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó una solución de Tf<sub>2</sub>O en DCM (1 M, 0,85 ml, 0,85 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 hora, luego se enfrió a 0°C, y se añadió piridina (0,038 ml, 0,47 mmol) seguido por Tf<sub>2</sub>O adicional en DCM (1 M, 0,23 ml, 0,23 mmol). La reacción se agitó a TA 1 hora, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo 3 veces con DCM, y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (333 mg, 0,642 mmol).

LCMS: Tr: 1,36 min (Método de LCMS 2) MS m/z 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### **Paso 2: 4-(bromometileno)tetrahidro-2H-pirano**

A una suspensión de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (1,13 g, 2,60 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió *terc*-butóxido de potasio (291 mg, 2,60 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y luego se añadió una solución de tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (200 mg, 2,00 mmol) en THF (10 ml). La reacción luego se agitó a 0°C durante 16 hs. Se agregaron bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (261 mg, 0,599 mmol), y *terc*-butóxido de potasio (67 mg, 0,60 mmol) adicionales. La reacción se agitó a TA durante 4 horas, y la reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (162 mg, 0,641 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 5,89 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 4H), 2,37 - 2,28 (m, 2H), 2,24 - 2,15 (m, 2H).

### **Paso 3: (R)-6-(4-(2-(((tetrahidro-4*H*-piran-4-iliden)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A un recipiente de vidrio secado al horno se le añadió XPhosPd G2 (15,17 mg, 0,019 mmol), XPhos (18,76 mg, 0,039 mmol), tetrahidroxidiboro (51,9 mg, 0,578 mmol) y acetato de potasio (34,7 mg, 0,578 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y luego se evacuó y se rellenoó con gas N<sub>2</sub> (el proceso se repitió cuatro veces). Se añadió EtOH (3 ml) por medio de jeringa y se añadió (*R*)-6-(4-(2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,193 mmol) en EtOH (2 ml) por medio de jeringa. La mezcla

de reacción luego se agitó a 80°C durante 2 hs. Luego, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (93 mg, 0,675 mmol) disuelto en agua desgasificada (3,0 ml) se añadió a la solución de reacción anterior, seguido por la adición de 4-(bromometileno)tetrahydro-2H-pirano (51,2 mg, 0,289 mmol) en THF (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-60% EtOAc (1% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH)/heptanos) para producir el compuesto del título (90 mg, 0,193 mmol).

LCMS: Tr: 0,85 min (Método de LCMS 1) MS m/z 467,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 4: (R)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo**

(R)-6-(4-(2-((tetrahydro-4H-piran-4-iliden)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,19 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) y se añadió 20% Pd(OH)<sub>2</sub> húmedo (27 mg, 0,029 mmol). La reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno a TA durante 16 hs, y luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de FCC (0-80% EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (70 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 1,33 min (Método de LCMS 2) MS m/z 469,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 5: (R)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

A una solución de (R)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,149 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1 ml, 0,149 mmol). La solución de reacción se agitó a TA durante 2 hs. Luego se eliminó el solvente y el producto se utilizó sin purificación adicional (70 mg, 0,15 mmol).

LCMS: Tr: 0,58 min (Método de LCMS 2) MS m/z 369 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 6: (R)-2-(6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

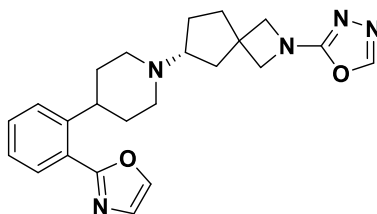
(R)-6-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (70 mg, 0,15 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (38 mg, 0,17 mmol) se disolvieron en THF (4,0 ml) y se añadió DIPEA (0,076 ml, 0,44 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, luego se añadió una solución de 2 M LiOH (2,0 ml, 4,0 mmol) seguido por MeOH (1 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, después se agregó una solución de 4 M HCl (~3 ml) hasta pH <2. La reacción se agitó a TA durante 3 horas, luego se basificó con una solución 7

N de NH<sub>3</sub> en MeOH, se concentró, se extrajo con DCM (3x), y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge Peptide BEH C18 19x150 mm 40-55% MeCN/H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>OH)), y por medio de HPLC preparativa (XSelect CSH C18 5 µm 19x150 mm 20-35% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% TFA)). El residuo se disolvió en MeOH y la solución se pasó a través de una columna de intercambio iónico de resina Agilent PL-HCO<sub>3</sub> MP, eluyendo con MeOH. La base libre obtenida se purificó por medio de FCC (0-6% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (9,0 mg, 0,020 mmol).

LCMS: Tr: 2,31 min (Método de LCMS 4) MS m/z 437,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,05 (m, 2H), 4,17 - 3,96 (m, 4H), 3,91 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,89 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,33 (dd, *J* = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,11 - 1,92 (m, 3H), 1,90 - 1,47 (m, 9H), 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 2M: (R)-2-(6-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**



**Paso 1: (R)-6-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A un vial de vidrio para microondas secado al horno, se agregaron XPhos Pd G2 (21 mg, 0,027 mmol), XPhos (26 mg, 0,054 mmol), tetrahidroxidiboro (73 mg, 0,81 mmol), y acetato de potasio (49 mg, 0,81 mmol). El recipiente se cerró herméticamente, luego se evacuó y se rellenoó con gas nitrógeno (el proceso se repitió cuatro veces). Se añadió EtOH (3 ml) por medio de jeringa, seguido por una solución de un (R)-6-(4-(2-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 2L, Paso 1, 140 mg, 0,270 mmol) en EtOH (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas y luego se agregó carbonato de potasio (112 mg, 0,81 mmol) en agua (3 ml, desgasificada), seguido por una solución de 2-bromo-1,3-oxazol (63 mg, 0,41 mmol) en THF (3 ml, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 hs, luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se

purificó por medio de FCC (0-100% EtOAc (1% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH)/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (47 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 1,23 min (Método de LCMS 2), MS m/z 438,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2: (R)-2-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)oxazol**

Se disolvió (R)-6-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (22 mg, 0,050 mmol) en DCM (1 ml) y se le añadió TFA (0,2 ml). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, se concentró, se diluyó con DCM, se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el intermediario del título (17 mg, 0,050 mmol).

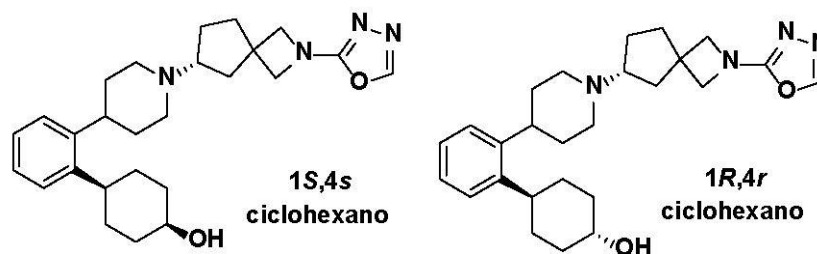
LCMS: Tr: 0,54 min (Método de LCMS 1) MS m/z 338,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 3: (R)-2-(6-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**

(R)-2-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)oxazol (17 mg, 0,050 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (14 mg, 0,065 mmol) y fosfato de potasio (14 mg, 0,065 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,30 ml) y THF (0,030 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 hs, luego se añadió una solución de 2 M LiOH (2,2 ml, 4,4 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 horas, luego se agregó una solución de 4 M HCl hasta pH <2. La reacción se agitó a TA durante 3 horas, se basificó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo 3 veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge Peptide BEH C18 19x150 mm 40-55% MeCN/H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 0,0095 mmol). LCMS: Tr: 2,05 min (Método de LCMS 4) MS m/z 406,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 - 7,68 (m, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 2H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 4,20 - 3,81 (m, 4H), 3,46 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 13,2, 7,4 Hz, 1H), 2,17 - 1,92 (m, 5H), 1,82 (m, 5H), 1,66 - 1,47 (m, 1H).

**Ejemplo 2N: (1S,4s)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol o (1R,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol y Ejemplo 2O: (1s,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol o (1r,4r)-4-(2-(1-((R)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol**



**Paso 1: (6R)-6-(4-(4'-hidroxi-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de THF (3 ml) de (6R)-6-(4-(4'-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 9E, 259 mg, 0,446 mmol) se le añadió TBAF en THF (1 M, 0,580 ml, 0,580 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. Luego, se le agregó TBAF en THF adicional (1 M, 0,580 ml, 0,580 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas. Luego, se añadió a la reacción TBAF en THF adicional (1 M, 0,580 ml, 0,580 mmol) y ésta se agitó a 50°C durante 3 hs. La reacción luego se concentró y purificó por medio de FCC (0-8% 7 N NH<sub>3</sub> MeOH en 32% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título (173 mg, 0,367 mmol).

LCMS: Tr: 1,23 min (Método de LCMS 2) MS m/z 467,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2: (R)-6-(4-(2-(4-hidroxiciclohexil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución de MeOH (3,7 ml) de (6R)-6-(4-(4'-hidroxi-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (173 mg, 0,371 mmol), se le añadió Pd-C (3,95 mg, 0,037 mmol). La mezcla de reacción luego se agitó bajo un globo de H<sub>2</sub> durante 72 horas. El crudo se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-8% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH/32% EtOAc/heptanos) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (145 mg, 0,248 mmol).

LCMS: Tr: 1,21 min (Método de LCMS 2) MS m/z 469,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 3: (R)-4-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol**

Se disolvió (R)-6-(4-(2-(4-hidroxiciclohexil)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de *terc*-butilo (145 mg, 0,248 mmol) en DCM (0,75 ml) y TFA (0,48 ml, 6,19 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción luego se concentró y se disolvió en DCM y se

lavó con 1 N NaOH para producir el compuesto del título el cual se utilizó sin purificación adicional (90 mg, 0,122 mmol).

LCMS: Tr: 0,79 min (Método de LCMS 2) MS m/z 369,4 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 4: (1*S*,4*s*)-4-(2-(1-((*R*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol y (1*R*,4*r*)-4-(2-(1-((*R*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol**

A una solución de THF (1 ml) de (*R*)-4-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenil)ciclohexan-1-ol (90 mg, 0,122 mmol) y 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (40,5 mg, 0,147 mmol) se le añadió DIPEA (0,047 ml, 0,269 mmol) a 0°C. La reacción se agitó durante 2 hs y luego ésta se concentró y se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se añadió LiOH (30,7 mg, 0,733 mmol) disuelto en agua (1 ml). La reacción se agitó durante 72 horas. La reacción luego se enfrió hasta -5°C y se agregó 4 N HCl (0,203 ml, 1,221 mmol) y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 2 horas. Se añadió carbonato de sodio ac hasta que el pH fue mayor a 9 y la reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El crudo luego se purificó por medio de FCC (0-5% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH/32% EtOAc/heptanos) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> OBD 30x50 mm, MeCN/H<sub>2</sub>O + 5 mM NH<sub>4</sub>OH, 75 ml/min). Los dos diastereómeros luego se separaron por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> OBD 30x50 mm, MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% ácido fórmico), 75 ml/min). El diastereómero de funcionamiento más rápido se aisló como Ejemplo 2N (1,8 mg, 3,54 µmol) como la sal de formiato y el diastereoisómero de funcionamiento más lento se aisló como Ejemplo 2O (2,2 mg, 4,33 µmol) como la sal de formiato.

Ejemplo 2 N sal de formiato

LCMS: Tr: 1,00 min (Método de LCMS 3) MS m/z 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.

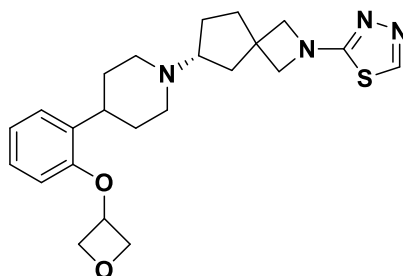
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 4,23 - 4,00 (m, 5H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,54 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 2,87 (m 1H), 2,55 (dd, J = 13,3, 7,9 Hz, 1H), 2,29 - 1,80 (m, 13H), 1,72 (m, 2H), 1,55 - 1,43 (m, 2H).

Ejemplo 2O sal de formiato

LCMS: Tr: 1,13 min (Método de LCMS 3) MS m/z 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,47 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (td,  $J = 5,2, 4,5, 3,2$  Hz, 2H), 4,21 - 4,01 (m, 4H), 3,64 (m, 3H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 1H), 3,04 (d,  $J = 14,5$  Hz, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,55 (dd,  $J = 13,3, 7,8$  Hz, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 8H), 1,90 - 1,72 (m, 3H), 1,63 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 2H).

**Ejemplo 3A: (R)-2-(6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**

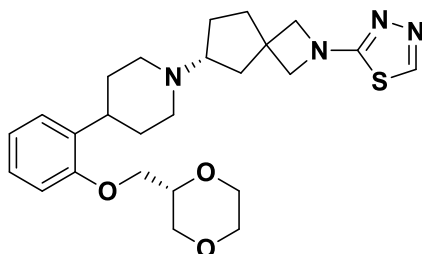


(R)-6-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4N, 70 mg, 0,20 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (34 mg, 0,20 mmol) y fosfato de potasio (43 mg, 0,20 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,37 ml) y THF (0,04 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego la solución se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 0,048 mmol).

LCMS: Tr: 2,09 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  427,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,78 (s, 1H), 7,21 (dd,  $J = 7,8, 1,5$  Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 1H), 6,98-6,87 (m, 1H), 6,53 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,27 (c,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,93 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,53 (dd,  $J = 7,6, 5,1$  Hz, 2H), 4,03-3,84 (m, 4H), 3,29 (s a, 1H), 3,04 (s a, 2H), 2,91 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,12-1,81 (m, 4H), 1,80-1,69 (m, 3H), 1,69-1,43 (m, 3H).

**Ejemplo 3B: 2-((R)-6-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**

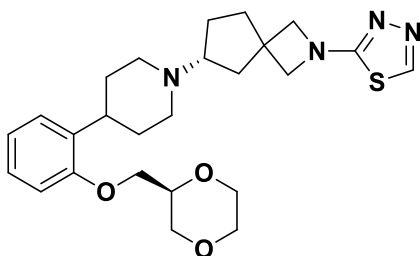


(*R*)-6-(4-(2-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4O, 142 mg, 0,367 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (61 mg, 0,37 mmol) y fosfato de potasio (78 mg, 0,37 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,66 ml) y THF (0,07 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego ésta se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 2,18 min (Método de LCMS 4) MS m/z 471,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 2H), 4,04-3,82 (m, 8H), 3,80-3,75 (m, 1H), 3,72-3,59 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,71-2,57 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 12,7, 6,8 Hz, 1H), 2,09-1,80 (m, 5H), 1,79-1,66 (m, 3H), 1,66-1,43 (m, 3H).

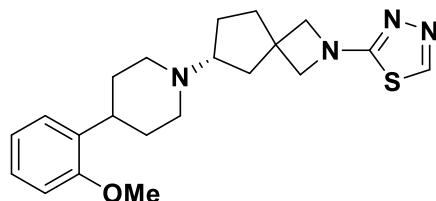
**Ejemplo 3C: 2-(((*R*)-6-(4-(2-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**



(*R*)-6-(4-(2-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4P, 164 mg, 0,424 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (70 mg, 0,42 mmol) y fosfato de potasio (90 mg, 0,42 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,76 ml) y THF (0,09 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego ésta se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 0,15 mmol).

LCMS: Tr: 2,18 min (Método de LCMS 4) MS m/z 471,7 [M+H]<sup>+</sup>.

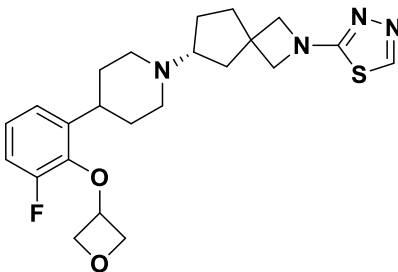
<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,19-7,10 (m, 2H), 6,95-6,87 (m, 2H), 4,03-3,82 (m, 8H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,04 (s a, 2H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 12,2, 7,3 Hz, 1H), 2,08-1,80 (m, 5H), 1,80-1,67 (m, 3H), 1,66-1,43 (m, 3H).

**Ejemplo 3D: (R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 127 mg, 0,423 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (70 mg, 0,42 mmol) y fosfato de potasio (90 mg, 0,42 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,76 ml) y THF (0,09 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,15 mmol).

LCMS: Tr: 1,33 min (Método de LCMS 3) MS m/z 385,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,00-6,85-7,00 (m, 2H), 4,02-3,85 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,29 (s, 1H), 3,00 (s a, 2H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 5H), 1,78-1,42 (m, 6H).

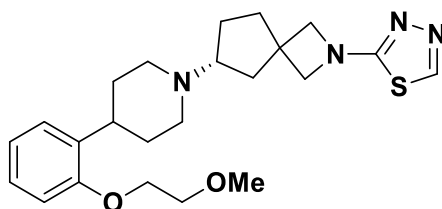
**Ejemplo 3E: (R)-2-(6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**

(R)-6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4J, 50 mg, 0,14 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (70 mg, 0,42 mmol) y fosfato de potasio (90 mg, 0,42 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,76 ml) y THF (0,085 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,034 mmol).

LCMS: Tr: 2,10 min (Método de LCMS 4) MS m/z 445,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (s, 1H), 7,08 – 6,89 (m, 3H), 5,11 (m, 1H), 4,92 (dd, *J* = 7,5, 6,2 Hz, 2H), 4,84 – 4,78 (m, 2H), 4,18 – 3,90 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,31 (dd, *J* = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 2,22 – 1,91 (m, 5H), 1,89 – 1,68 (m, 5H), 1,66 – 1,52 (m, 1H).

**Ejemplo 3F: (R)-2-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**

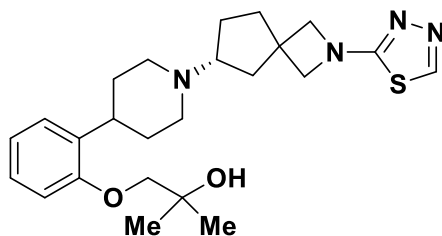


(R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4E, 89 mg, 0,26 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (43 mg, 0,26 mmol) y fosfato de potasio (55 mg, 0,26 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,46 ml) y THF (0,05 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 2,25 min (Método de LCMS 4) MS m/z 429,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,96-6,87 (m, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 4H), 3,67 (dd, *J* = 5,4, 3,9 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 5H), 1,79-1,67 (m, 3H), 1,65-1,45 (m, 3H).

**Ejemplo 3G: (R)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol**



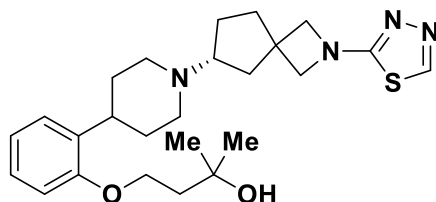
(R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 4C, 75 mg, 0,21 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (35 mg, 0,21 mmol) y fosfato de

potasio (44 mg, 0,21 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (0,38 ml) y THF (0,04 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,055 mmol).

LCMS: Tr: 2,13 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  443,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 6,92-6,83 (m, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,01-3,83 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,14 (dd,  $J = 13,0$ , 7,1 Hz, 1H), 2,04-1,79 (m, 5H), 1,78-1,67 (m, 3H), 1,65-1,40 (m, 3H), 1,23 (s, 6H).

**Ejemplo 3H: (R)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol**



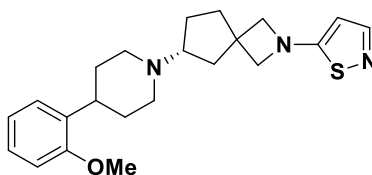
**(R)-4-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol**

(Intermediario 4R, 550 mg, 1,48 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (244 mg, 1,48 mmol) y fosfato de potasio (313 mg, 1,48 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% TPGS-750-M acuoso (2,7 ml) y THF (0,3 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título (155 mg, 0,333 mmol).

LCMS: Tr: 2,23 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  457,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,77 (s, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,94 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,87 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,06 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,02 – 3,84 (m, 4H), 3,00 (d,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,14 (dd,  $J = 12,8$ , 7,0 Hz, 1H), 2,02 – 1,77 (m, 7H), 1,77 – 1,40 (m, 6H), 1,18 (s, 6H).

**Ejemplo 3I: (R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)isotiazol**

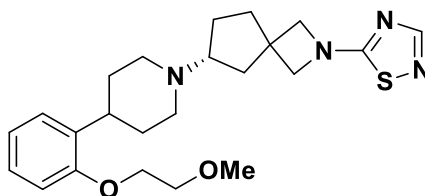


(*R*)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Ejemplo 4Q, 90 mg, 0,30 mmol) y 5-bromoisotiazol (59 mg, 0,36 mmol) se disolvieron en tolueno (3 ml) y se purgaron con nitrógeno. Se agregaron *terc*-butóxido de sodio (86 mg, 0,90 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,030 mmol) y racémico-BINAP (37 mg, 0,060 mmol) y la reacción se calentó en el microondas a 120°C durante 1 hora y después se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 2,80 min (Método de LCMS 4) MS m/z 384,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,97 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,97 – 3,82 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,22 – 3,10 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,29 (dd, *J* = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 2H), 2,10 – 1,92 (m, 3H), 1,86 – 1,73 (m, 5H), 1,67 – 1,53 (m, 1H).

**Ejemplo 3J: (*R*)-5-(6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol**

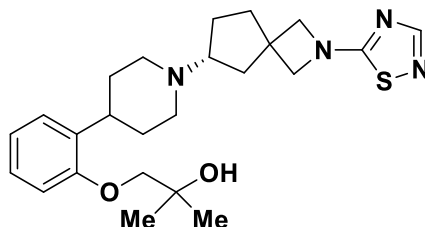


(*R*)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4E, 78 mg, 0,23 mmol) se disolvió en IPA (2 ml) y se añadió DIPEA (145 mg, 1,13 mmol) seguido por 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (56 mg, 0,34 mmol). La reacción se agitó a TA durante 1 hora y luego se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,16 mmol).

LCMS: Tr: 2,39 min (Método de LCMS 4) MS m/z 429,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,27 - 7,09 (m, 2H), 6,93 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,18 - 4,12 (m, 3H), 4,06 (m, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,15 - 1,96 (m, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 3H), 1,83 - 1,59 (m, 3H).

**Ejemplo 3K: (R)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol**



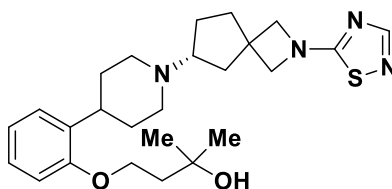
**(R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol**

(Intermediario 4C, 75 mg, 0,21 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se añadió 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (52 mg, 0,31 mmol) como una solución en THF (0,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 4 horas, luego se concentró y se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 0,084 mmol).

LCMS: Tr: 2,26 min (Método de LCMS 4) MS m/z 443,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,25 - 7,07 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,19 - 3,95 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,26 - 3,04 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,33 (dd, *J* = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,14 - 1,95 (m, 3H), 1,95 - 1,82 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 1H), 1,35 (s, 6H).

**Ejemplo 3L: (R)-4-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol**



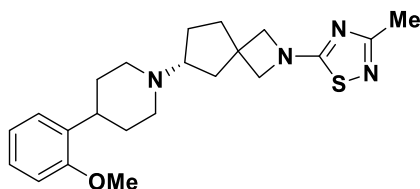
Se disolvió (R)-4-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilbutan-2-ol (Intermediario 4R, 80 mg, 0,21 mmol) en IPA (3 ml) y se añadió 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (53 mg, 0,32 mmol) como una solución en IPA (0,5 ml). La reacción se agitó a TA durante 16 hs, y luego se concentró y se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,094 mmol).

LCMS: Tr: 2,37 min (Método de LCMS 4) MS m/z 457,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,92 (s, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 3H), 4,03 (m, 3H), 3,15 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H),

2,32 (dd,  $J = 12,9, 7,3$  Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 5H), 1,90 - 1,55 (m, 6H), 1,29 (s, 6H).

**Ejemplo 3M:** (R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol



**Paso 1:** (R)-3-bromo-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol

Se añadió (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 71 mg, 0,236 mmol) a un vial seguido por una solución de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (71 mg, 0,354 mmol) en dioxano (2,4 ml). Se formó un sólido blanco y la reacción se sonicó para romper los grumos de sólido en el fondo del vial y ello se colocó bajo nitrógeno y se agitó durante 16 horas. La reacción se dejó en solución durante 7 días y luego ésta se concentró y se purificó por medio de FCC (0-15% MeOH (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para producir el producto como un aceite incoloro.

LCMS: Tr: 2,89 mins (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  463,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

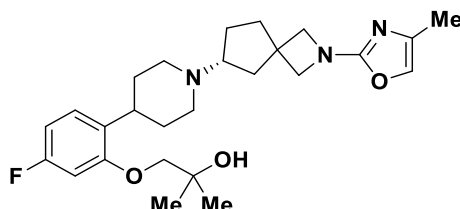
**Paso 2:** (R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol

Se disolvió (R)-3-bromo-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol (35 mg, 0,076 mmol) en THF (0,5 ml) y bajo nitrógeno se añadió XPhos Pd G2 (15 mg, 0,019 mmol) y se añadió gota a gota dimetilzinc (2,0 M en tolueno, 0,076 ml, 0,151 mmol) por medio de jeringa. La reacción se agitó durante 16 horas a TA y luego ésta se inactivó con agua (1 ml) y se extrajo con EtOAc (2x25 ml) y 3:1 DCM:iPrOH (2x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm, 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para producir el compuesto del título como un sólido blanquecino.

LCMS: Tr: 2,53 mins (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  399,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,22 - 7,11 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 4,15 - 3,94 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,11 - 2,85 (m, 2H), 2,45 - 2,25 (m, 6H), 2,16 - 1,73 (m, 8H), 1,73 - 1,57 (m, 1H).

**Ejemplo 3N: (R)-1-(5-fluoro-2-(1-(2-(4-metiloxazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol**

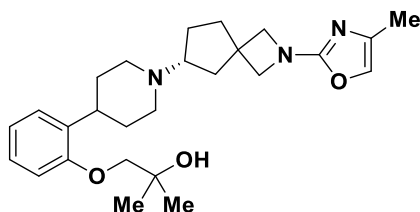


Dentro de un vial se añadió (R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)-5-fluorofenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 4T, 100 mg, 0,266 mmol) seguido por una solución de 2-bromo-4-metiloxazol (51,6 mg, 0,319 mmol) en dioxano (3 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (15,27 mg, 0,027 mmol), xantphos (18,44 mg, 0,032 mmol) y  $\text{NaOtBu}$  (51,0 mg, 0,531 mmol) y la reacción se agitó a  $75^\circ\text{C}$  durante 2,5 hs. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se enjuagó con MeCN y EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para producir el compuesto del título (24 mg, 0,047 mmol) como un sólido vidrioso amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,54 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  458,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,29 - 6,99 (m, 2H), 6,81 - 6,48 (m, 2H), 4,09 - 3,83 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,22 - 3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,81 - 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,65 (m, 11H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,34 (s, 6H).

**Ejemplo 3O: (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(4-metiloxazol-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol**



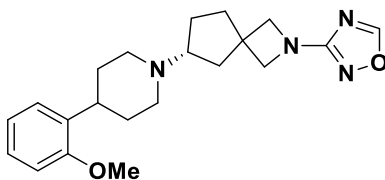
Dentro de un vial se añadió (R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 4C, 90 mg, 0,251 mmol) seguido por una solución de 2-bromo-4-metiloxazol (48,8 mg, 0,301 mmol) en dioxano (3 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (14,43 mg, 0,025 mmol), xantphos (17,43 mg, 0,030 mmol) y  $\text{NaOtBu}$  (48,3

mg, 0,502 mmol) y ello se agitó a 75°C durante 16 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se enjuagó con MeCN y EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para producir el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol).

LCMS: Tr: 2,40 min (Método de LCMS 3) MS m/z 440,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 - 7,01 (m, 3H), 6,90 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,08 - 3,83 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,23 - 3,09 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,42 - 2,08 (m, 3H), 2,07 - 1,69 (m, 11H), 1,66 - 1,47 (m, 1H), 1,35 (s, 6H).

**Ejemplo 4A:** (R)-3-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol



#### Paso 1: 3-bromo-5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol

Bicarbonato de sodio (2,65 g, 31,6 mmol) y 2,2,2-tricloroacetónitrilo (1,98 ml, 19,7 mmol) se suspendieron en tolueno (3,3 ml), y se incubaron a 80°C bajo nitrógeno. Luego, se añadió gota a gota una solución de dibromoformaldoxima (2,0 g, 9,9 mmol) en tolueno (3,3 ml) durante 25 minutos, y la reacción se incubó a 80°C durante 16 hs, luego se enfrió y se diluyó con agua (25 ml), y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-40% EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (1,38 g, 5,18 mmol) como un aceite amarillo pálido.

<sup>13</sup>C RMN (101 MHz, MeOD) δ 176,66, 151,34, 83,60.

#### Paso 2: (R)-3-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol

(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 0,16 g, 0,53 mmol), 3-bromo-5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol (0,15g, 0,16 mmol) y fosfato de potasio (0,17 g, 0,80 mmol) se suspendieron en una mezcla de 2% (p) TPGS-750-M acuoso (2,4 ml) y THF (0,27 ml). La reacción se agitó durante 20 minutos y luego se diluyó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1x10 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se

purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (68 mg, 0,14 mmol).

LCMS: Tr: 0,91 min (Método de LCMS 1) MS m/z 485,2 [M+H]<sup>+</sup>.

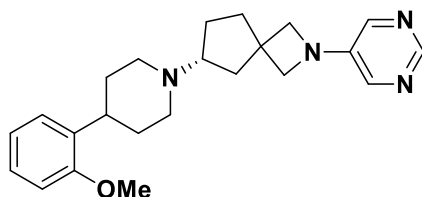
**Paso 3: (R)-3-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-oxadiazol**

Se disolvió (R)-3-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-5-(triclorometil)-1,2,4-oxadiazol (68 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de THF (0,7 ml) y MeOH (0,7 ml) bajo nitrógeno, y se añadió borohidruro de sodio (0,016 g, 0,420 mmol). La reacción se agitó durante 16 hs a TA, luego se diluyó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1x10 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 10-30% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% ácido fórmico)). El residuo se concentró, se diluyó con una solución de 1 N NaOH hasta pH ~13, y luego se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de 0,1 N NaOH (3x10 ml), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó dos veces por medio de HPLC preparativa (XBridge Peptide BEH C18 5 µm 19x150 mm 50-65% MeCN/H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (8,0 mg, 0,020 mmol).

LCMS: Tr: 2,46 min (Método de LCMS 4) MS m/z 369,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,77 (s, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 6,97 - 6,81 (m, 2H), 4,03 - 3,85 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,22 - 3,08 (m, 2H), 3,05 - 2,90 (m, 1H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 2,28 (dd, *J* = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,87 (m, 3H), 1,86 - 1,68 (m, 5H), 1,67 - 1,49 (m, 1H).

**Ejemplo 5A: sal de formiato de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



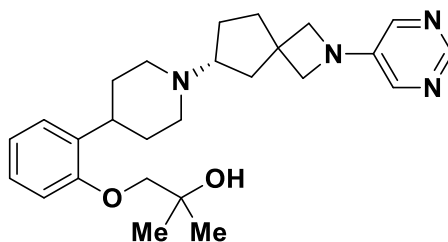
Dentro de un vial se añadió (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 22,00 mg, 0,073 mmol) seguido por una solución de 5-bromopirimidina (17,46 mg, 0,110 mmol) en tolueno (1,0 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (6,71 mg, 7,32 µmol), *rac*-BINAP (4,56 mg, 7,32 µmol) y NaOtBu (10,56 mg, 0,110 mmol) y esto se

agitó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta TA, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 10-30% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% ácido fórmico)) para producir el compuesto del título (15 mg, 0,038 mmol) como una sal de formiato.

LCMS: Tr: 0,59 min (Método de LCMS 1) MS m/z 380,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,19 (m, 2H), 6,92 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 1H), 3,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,55 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 3,20 – 3,02 (m, 2H), 2,66 – 2,48 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 13,4, 9,0 Hz, 1H), 2,32 (dd, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 3H).

**Ejemplo 5B: sal de formiato de (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol**



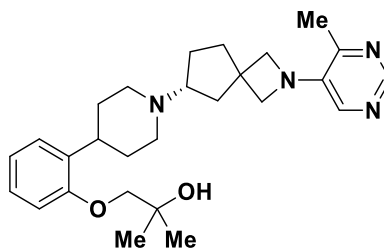
Dentro de un vial se añadió (R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 4C, 60 mg, 0,167 mmol) y 5-bromopirimidina (39,9 mg, 0,251 mmol) seguido por una solución de carbonato de cesio (136 mg, 0,418 mmol) en dioxano (2,0 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron xantphos (19,37 mg, 0,033 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,62 mg, 0,017 mmol) y carbonato de cesio (136 mg, 0,418 mmol) y esto se agitó a 110°C durante 4 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta TA y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 10-30% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% ácido fórmico)) para producir el compuesto del título (41 mg, 0,09 mmol) como una sal de formiato.

LCMS: Tr: 0,66 min (Método de LCMS 1) MS m/z 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,19 (ddd, J = 9,8, 7,6, 2,1 Hz, 2H), 6,93 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 4H), 3,53 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,16 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 2,98-2,92 (m, 1H),

2,60 – 2,45 (m, 2H), 2,45 – 2,26 (m, J = 9,6, 8,1 Hz, 4H), 2,20-2,05 (m, 3H), 1,96-1,91 (m, 3H), 1,36 (s, 6H).

**Ejemplo 5C: sal de formiato de (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(4-metilpirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol**

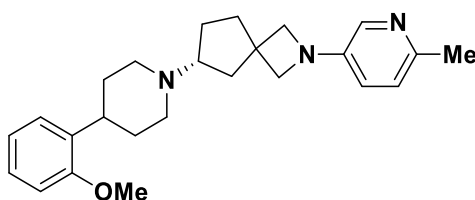


Dentro de un vial se añadió (R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 4C, 60 mg, 0,167 mmol) y 5-bromo-4-metilpirimidina (43,4 mg, 0,251 mmol) seguido por una solución de carbonato de cesio (136 mg, 0,418 mmol) en dioxano (2,0 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron xantphos (19,37 mg, 0,033 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (9,62 mg, 0,017 mmol) y carbonato de cesio (136 mg, 0,418 mmol) y esto se agitó a 110°C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta TA y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo luego se purificó por medio de HPLC (XBridge C<sub>18</sub> OBD 30x50mm 15-40% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,1% ácido fórmico) 75 ml/min) para producir el compuesto del título (46 mg, 0,099 mmol) como un aceite marrón y una sal de formiato.

LCMS: Tr: 0,64 min (Método de LCMS 1) MS m/z 451,7 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 4H), 3,64 (c, J = 9,3, 8,8 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,98 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 2,55 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,36 – 2,04 (m, 4H), 2,01 – 1,85 (m, 3H), 1,35 (s, 6H).

**Ejemplo 5D: sal de formiato de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(6-metilpiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



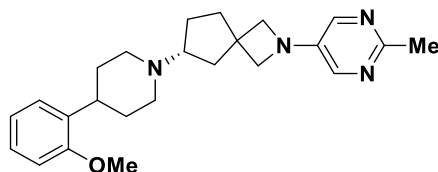
Dentro de un vial se añadió (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 45 mg, 0,150 mmol) seguido por una solución de 5-bromo-2-metilpiridina

(38,6 mg, 0,225 mmol) en tolueno (1,5 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (13,72 mg, 0,015 mmol), *rac*-BINAP (9,33 mg, 0,015 mmol) y NaOtBu (21,59 mg, 0,225 mmol) y esto se agitó a 110°C durante 4 horas. La reacción se enfrió hasta TA, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD 30x50mm 5-20% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% ácido fórmico) 75 ml/min) para producir el compuesto del título (17 mg, 0,041 mmol).

LCMS: Tr: 0,42 min (Método de LCMS 1) MS  $m/z$  392,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s, 1H), 7,76 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,21 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 7,01 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,94 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,74 (dd,  $J = 8,3, 2,9$  Hz, 1H), 3,91 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 3,82 (d,  $J = 3,7$  Hz, 4H), 3,70 (d,  $J = 27,2$  Hz, 4H), 3,47 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,13 (tt,  $J = 12,2, 3,6$  Hz, 1H), 2,70 (t,  $J = 12,5$  Hz, 2H), 2,46 (s, 4H), 2,40 – 2,03 (m, 6H), 2,03 – 1,85 (m, 3H).

**Ejemplo 5E: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(2-metilpirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

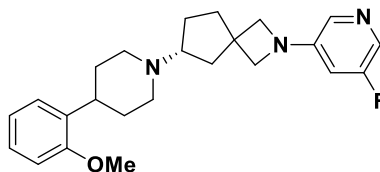


Dentro de un vial se añadió (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 25 mg, 0,083 mmol) seguido por una solución de 5-bromo-2-metilpirimidina (21,59 mg, 0,125 mmol) en tolueno (1,0 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (7,62 mg, 8,32  $\mu\text{mol}$ ), *rac*-BINAP (5,18 mg, 8,32  $\mu\text{mol}$ ) y NaOtBu (12,00 mg, 0,125 mmol) y esto se agitó a 110°C durante 4 horas. La reacción luego se enfrió hasta TA y se filtró y el filtrado se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para producir el compuesto del título (20 mg, 0,048 mmol).

LCMS: Tr: 0,66 min (Método de LCMS 1) MS  $m/z$  393,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,85 (s, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 6,95 – 6,80 (m, 2H), 3,93 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,82 (d,  $J = 16,8$  Hz, 4H), 3,75 (s, 2H), 3,57 (t,  $J = 12,3$  Hz, 2H), 3,21 – 3,01 (m, 2H), 2,59 (s, 5H), 2,44 – 2,01 (m, 7H), 1,92 (dd,  $J = 13,6, 9,9$  Hz, 3H).

**Ejemplo 5F: (R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

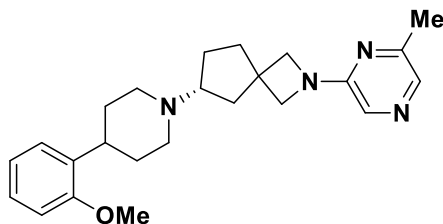


Dentro de un vial se añadió (*R*)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 150 mg, 0,499 mmol) seguido por una solución de 3-bromo-5-fluoropiridina (132 mg, 0,749 mmol) en dioxano (2,0 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (29 mg, 0,05 mmol), xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y carbonato de cesio (407 mg, 1,248 mmol) y esto se agitó a 110°C durante 2 horas. La reacción luego se enfrió hasta TA y la reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (columna XBridge  $\text{C}_{18}$  OBD 30x50mm 5  $\mu\text{m}$  MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  c/ 5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$  75 ml/min) para producir el compuesto del título (54 mg, 0,135 mmol).

LCMS: Tr: 1,22 min (Método de LCMS 2) MS  $m/z$  396,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,81 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,62 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 6,91 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,85 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,81 (d,  $J = 2,5$  Hz, 4H), 3,74 (s, 2H), 3,17 (t,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,24 (dd,  $J = 12,9, 7,2$  Hz, 1H), 2,18 – 1,87 (m, 6H), 1,84 (m, 4H), 1,75 – 1,65 (m, 1H).

**Ejemplo 5G:** (*R*)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(6-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano

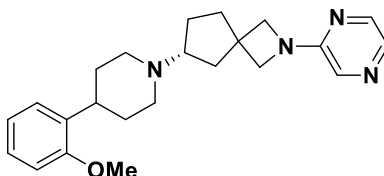


(*R*)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 75 mg, 0,250 mmol) se disolvió en IPA (2 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió trietilamina (0,08 ml, 0,549 mmol), seguido por una solución de 2-cloro-6-metilpirazina (35,3 mg, 0,275 mmol) en IPA (0,5 ml) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. La reacción luego se calentó hasta 50°C y se agitó durante 18 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/DCM) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,025 mmol).

LCMS: TR: 2,63 min (Método de LCMS 4) MS m/z 393,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 2H), 6,97 - 6,83 (m, 2H), 4,08 - 3,88 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33 - 2,13 (m, 3H), 2,11 - 1,90 (m, 3H), 1,80 (m, 5H), 1,64 (s, 1H).

**Ejemplo 5H: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(pirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

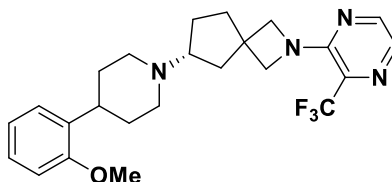


Se disolvió (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 70 mg, 0,233 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió trietilamina (0,08 ml, 0,513 mmol), seguido por una solución de 2-cloropirazina (0,023 ml, 0,256 mmol) en DMF (0,5 ml) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos. La reacción luego se calentó hasta 50°C y se agitó durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) y además por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 0,022 mmol).

LCMS: TR: 2,42 min (Método de LCMS 4) MS m/z 379,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,02 (dd, *J* = 2,9, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,98-6,87 (m, 2H), 4,11-3,93 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 3,02 (s, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,33 (dd, *J* = 13,1, 7,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,14-1,94 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 5H), 1,68 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H).

**Ejemplo 5I: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



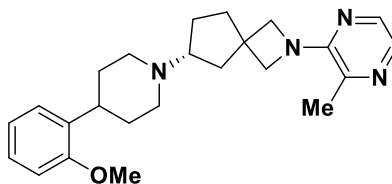
A un vial que contenía (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 65 mg, 0,216 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución

de 2-bromo-3-(trifluorometil)pirazina (58,9 mg, 0,260 mmol) en dioxano (2,1 ml). Se agregaron  $\text{Pd(dba)}_2$  (12,44 mg, 0,022 mmol), xantphos (15,02 mg, 0,026 mmol) y  $\text{NaOtBu}$  (41,6 mg, 0,433 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 18 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, enjuagando con MeCN y EtOAc. El filtrado se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ))/DCM) para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 0,082 mmol).

LCMS: TR: 3,20 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  447,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,28 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 4,20 – 4,00 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,23 – 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,27 (dd,  $J = 12,8, 7,3$  Hz, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,09 – 1,99 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,79 (m, 5H), 1,70 – 1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 5J: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



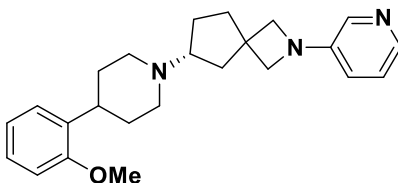
Se disolvió (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 65 mg, 0,216 mmol) en THF (2 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,476 mmol), seguido por una solución de 2-cloro-3-metilpirazina (30,6 mg, 0,238 mmol) en THF (0,5 ml). La reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se calentó hasta 50°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución se extrajo con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 45-70% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título (3,5 mg, 0,0085 mmol).

LCMS: TR: 2,61 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  393,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 2H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 4,26 – 3,96 (m, 4H), 3,83 (d,  $J = 1,7$  Hz, 3H), 3,18 (d,  $J = 14,2$  Hz, 2H),

3,10 – 2,93 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,30 (dd,  $J = 12,7, 7,2$  Hz, 1H), 2,19 (d,  $J = 8,1$  Hz, 3H), 2,10 – 1,93 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 5H), 1,71 – 1,54 (m, 1H).

**Ejemplo 5K: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

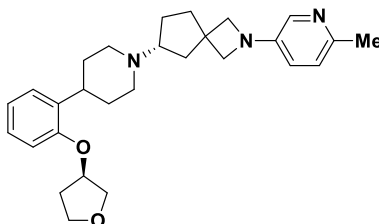


(R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 45 mg, 0,150 mmol) y 3-bromopiridina (22  $\mu$ l, 0,225 mmol) se disolvieron en tolueno (1,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (13,72 mg, 0,015 mmol), *rac*-BINAP (9,33 mg, 0,015 mmol), y NaOtBu (21,59 mg, 0,225 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 3 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos, enjuagando con EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ DCM) para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,074 mmol).

LCMS: TR: 2,65 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  378,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,86 (dd,  $J = 4,8, 1,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 2,9$  Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 6,93 - 6,86 (m, 3H), 3,88 - 3,74 (m, 7H), 3,24 - 3,12 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,74 (p,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 2,28 (dd,  $J = 12,8, 7,3$  Hz, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,11 - 1,90 (m, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 5H), 1,68 - 1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 5L: (R)-2-(6-metilpiridin-3-il)-6-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



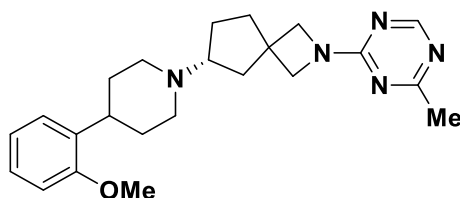
(R)-6-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4D, 120 mg, 0,337 mmol) y 5-bromo-2-metilpiridina (87 mg, 0,505 mmol) se disolvieron en dioxano (3,4 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (274 mg, 0,841 mmol), xantphos (39,0 mg, 0,067 mmol), y  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (19,35 mg, 0,034 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos, enjuagando con EtOAc. El filtrado se concentró y el

residuo luego se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH))/DCM) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 0,072 mmol).

LCMS: TR: 2,64 min (Método de LCMS 4) MS m/z 448,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,04 (m, 3H), 6,97 - 6,82 (m, 3H), 5,05 (m, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 4H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,17 (c, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,73 (c, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,31 - 2,09 (m, 5H), 2,09 - 1,88 (m, 3H), 1,78 (m, 5H), 1,61 (m, 1H).

**Ejemplo 5M: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



**Paso 1: (R)-2-(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

A una solución de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 100 mg, 0,333 mmol) en THF (3 ml) bajo nitrógeno a -78°C se le añadió trietilamina (0,10 ml, 0,732 mmol) seguido por una solución de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina (60,0 mg, 0,366 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 10 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (142 mg, 0,333 mmol) como un sólido amarillo pálido el cual se llevó al paso siguiente sin purificación adicional.

LCMS: TR: 1,16 min (Método de LCMS 2) MS m/z 428,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

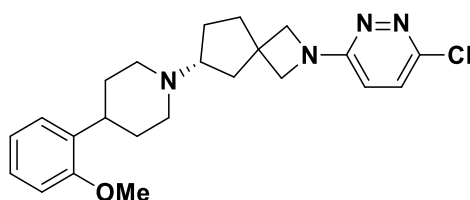
Se disolvió (R)-2-(4-cloro-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (140 mg, 0,327 mmol) en MeOH (15 ml) y se sometió al H-Cube<sup>TM</sup> con un cartucho de catalizador 10% Pd/C durante 1 hora a 35°C y 13 psi H<sub>2</sub>. La solución resultante se

concentró y se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH))/DCM) para proporcionar el compuesto del título (22 mg, 0,055 mmol).

LCMS: TR: 2,28 min (Método de LCMS 4) MS m/z 394,8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,91 (td, *J* = 7,8, 6,5 Hz, 2H), 4,14 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (dd, *J* = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,20 (d, *J* = 17,2 Hz, 2H), 2,11 - 1,91 (m, 3H), 1,91 - 1,71 (m, 5H), 1,71 - 1,58 (m, 1H).

**Ejemplo 5N:** (R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano

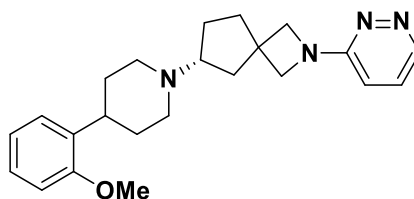


A una solución de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 75 mg, 0,250 mmol) en isopropanol (2 ml) bajo nitrógeno a 0°C se le añadió trietilamina (0,08 ml, 0,549 mmol) seguido por una solución de 3,6-dicloropiridazina (40,9 mg, 0,275 mmol) en isopropanol (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego se calentó hasta 50°C y se agitó durante 18 hs. La mezcla de reacción luego se diluyó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,145 mmol).

LCMS: TR: 2,53 min (Método de LCMS 4) MS m/z 413,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,95 - 6,83 (m, 3H), 4,10 - 3,91 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,19 (s, 2H), 3,00 (s, 1H), 2,78 (s, 1H), 2,31 (dd, *J* = 13,1, 7,2 Hz, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 3H), 1,83 (d, *J* = 13,4 Hz, 5H), 1,64 (s, 1H).

**Ejemplo 5O:** (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano

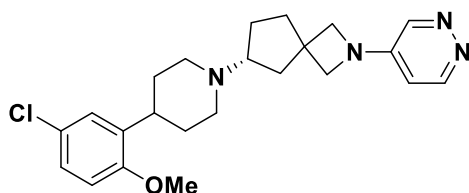


Se disolvió (R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Ejemplo 5N, 60 mg, 0,145 mmol) en MeOH (15 ml) y se sometió al H-Cube™ con un cartucho de catalizador 10% Pd/C durante 25 min a 25°C y 10 psi H<sub>2</sub>. La solución resultante se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (6,9 mg, 0,018 mmol).

LCMS: TR: 2,27 min (Método de LCMS 4) MS m/z 379,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,45 (dd, J = 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 9,1, 1,6 Hz, 1H), 4,11 - 3,91 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,38 - 2,14 (m, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 3H), 1,83 (m, 5H), 1,71 - 1,57 (m, 1H).

**Ejemplo 5P:** (R)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano



**Paso 1: 6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (R)-terc-butilo**

A una solución de 6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (R)-terc-butilo (Intermediario 8O, 0,17 g, 0,43 mmol) en DMF (4,3 ml) bajo nitrógeno a 0°C se le añadió CBMG (0,11 g, 0,51 mmol) y luego HCl (4,0 M en dioxano, 0,13 ml, 0,51 mmol) gota a gota. Después de 20 minutos se añadió HCl adicional (4,0 M en dioxano, 0,13 ml, 0,51 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2,5 horas. La reacción se diluyó con agua y EtOAc y se basificó con 0,1 N NaOH (pH ~13). La capa de agua se extrajo con EtOAc (2x). Todas las capas orgánicas se combinaron, se diluyeron con heptanos, se lavaron con agua (3x), y luego con 0,1 N NaOH (3x), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH): DCM) para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 0,16 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 0,83 min (Método de LCMS 1) MS m/z 435,6 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 2: (R)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

En un matraz de fondo redondo, a una solución de 6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-carboxilato de (*R*)-terc-butilo (0,040 g, 0,092 mmol) en DCM (0,7 ml) bajo nitrógeno se le añadió TFA (0,21 ml, 2,8 mmol). Después de 25 minutos, la reacción se concentró, se recogió en MeOH (2,5 ml), y se añadió resina de Ácido propilsulfónico Isoelute Si (SCX-2) (0,64 mmol/g, 0,43 g, 0,28 mmol) y ello se agitó durante 1 hora. La resina se filtró y se enjuagó dos veces con MeOH para eliminar el TFA. La resina luego se lavó con 7 N Amoníaco en Metanol (3x) para eluir el producto y estos lavados se concentraron para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 0,096 mmol) como un aceite incoloro.

LCMS: Tr: 0,52 min (Método de LCMS 1) MS m/z 335,5 [M+H]<sup>+</sup>.

**Paso 3: (R)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

En un matraz de fondo redondo, a una solución de (*R*)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (0,032 g, 0,096 mmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,040 g, 0,29 mmol) y 4-bromo-3,6-dicloropiridazina (0,024 g, 0,10 mmol). Después de 1 hora, la reacción se diluyó con agua, salmuera y EtOAc, y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con heptanos, se lavaron con salmuera (2x), se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-15% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH): DCM) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 0,066 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: Tr: 0,78 min (Método de LCMS 1) MS m/z 483,1 [M+H]<sup>+</sup>.

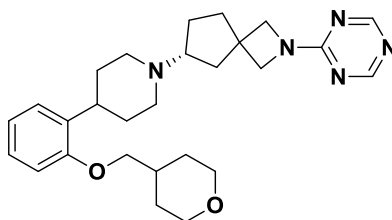
**Paso 4: (R)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

En un vial de 40 ml, se colocó SiliaCat Pd(0) (SiliCycle, 0,24 mmol/g, 0,028 g, 6,6 µmol) bajo atmósfera de nitrógeno. A ello se le añadió una solución de (*R*)-6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano (0,032 g, 0,066 mmol) en MeOH (0,66 ml). Ello se colocó bajo un globo de hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se filtró a través de celite, enjuagando con 1:1 DCM:MeOH, y el filtrado se concentró. Esto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna XBridge C<sub>18</sub> OBD 30x50mm 5 µm MeCN/H<sub>2</sub>O c/ 5 mM NH<sub>4</sub>OH 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 0,014 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 0,78 min (Método de LCMS 3) MS m/z 413,4 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,51 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 6,53 (dd,  $J = 6,3, 3,0$  Hz, 1H), 4,08 - 3,88 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,23 - 3,09 (m, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,82 - 2,68 (m, 1H), 2,30 (dd,  $J = 12,9, 7,3$  Hz, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,55 (m, 6H).

**Ejemplo 5Q: (R)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



**Paso 1: (R)-2-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

En un matraz de fondo redondo, a una solución de (R)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4I, 0,10 g, 0,26 mmol) en THF (2,6 ml) bajo nitrógeno a  $-78^\circ\text{C}$  se le añadió trietilamina (0,079 ml, 0,57 mmol) seguido por una solución de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (0,042 g, 0,28 mmol) en THF (1,2 ml) gota a gota. Después de 10 minutos, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con DCM (3x), se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (101 mg, 0,203 mmol) como un sólido amarillo claro el cual se llevó a lo siguiente sin purificación adicional.

LCMS: Tr: 0,77 min (Método de LCMS 1) MS  $m/z$  498,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

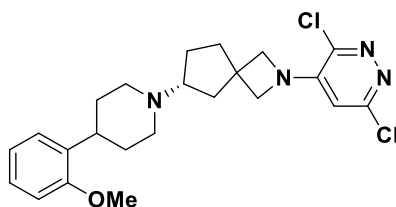
**Paso 2: (R)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

En un matraz de fondo redondo, se colocó SiliaCat Pd(0) (SiliCycle, 0,20 mmol/g, 0,25 g, 0,051 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. A ello se le añadió una solución de (R)-2-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (0,10 g, 0,20 mmol) en MeOH (6,8 ml). Ello se colocó bajo un globo de hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de celite, enjuagando con 1:1 DCM:MeOH, y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó por medio de FCC de fase inversa  $\text{C}_{18}$  (20-70% MeCN:agua, con 0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 0,095 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,26 min (Método de LCMS 3) MS m/z 464,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 2H), 7,24 - 7,09 (m, 2H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 4,21 - 3,96 (m, 6H), 3,87 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,27 - 3,13 (m, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 1H), 2,82 - 2,65 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,24 - 1,46 (m, 16H),

**Ejemplo 5R: (R)-2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

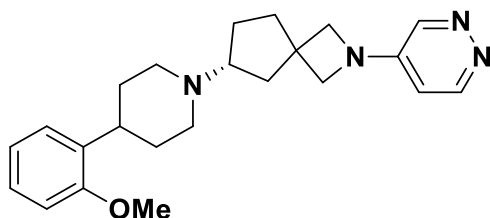


A una solución de (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 140 mg, 0,466 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (193 mg, 1,398 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-bromo-3,6-dicloropiridazina (117 mg, 0,513 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 0,212 mmol).

LCMS: TR: 2,90 min (Método de LCMS 4) MS m/z: 447,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,15 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,94 - 6,85 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 4,22 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 3,04 - 2,93 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,85 - 1,73 (m, 5H), 1,67 - 1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 5S: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



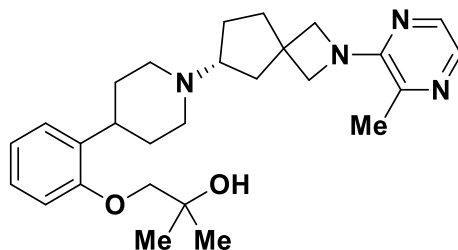
Se disolvió (R)-2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Ejemplo 5R, 90 mg, 0,201 mmol) en MeOH (15 ml) y se sometió al H-Cube<sup>TM</sup> con un cartucho de catalizador 10% Pd/C durante 45 min a 25°C y 10 psi H<sub>2</sub>. La solución

resultante se concentró y se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (36,3 mg, 0,095 mmol).

LCMS: TR: 2,33 min (Método de LCMS 4) MS m/z: 379,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 6,53 (dd, *J* = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,30 (dd, *J* = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,72 (m, 5H), 1,69 - 1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 5T: (R)-2-metil-1-(2-(1-(2-(3-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propan-2-ol**

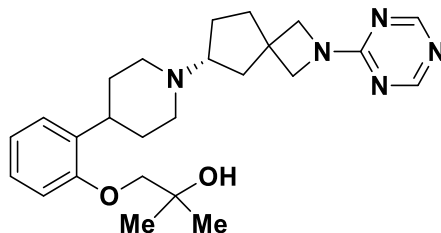


En un vial para microondas, a una solución de (R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 4C, 110 mg, 0,307 mmol) en isopropanol (3 ml) a 0°C se le añadió trietilamina (0,094 ml, 0,675 mmol) seguido por una solución de 2-cloro-3-metilpirazina (43,4 mg, 0,338 mmol) en isopropanol (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se agitó a 140°C en el microondas durante 2 horas. El solvente de reacción se evaporó y el residuo se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (21,3 mg, 0,046 mmol).

LCMS: TR: 2,37 min (Método de LCMS 4) MS m/z: 451,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 6,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,20 - 3,93 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,21 (s, 4H), 3,15 - 3,01 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 - 2,13 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,69 (m, 5H), 1,63 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,35 (s, 6H).

**Ejemplo 5U: (R)-1-(2-(1-(2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol**



**Paso 1: (R)-1-(2-(1-(2-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol**

A una solución de (R)-1-(2-(1-(2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 4C, 75 mg, 0,209 mmol) en THF (2 ml) bajo nitrógeno a -78°C se le añadió trietilamina (0,06 ml, 0,460 mmol) seguido por una solución de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (34,5 mg, 0,230 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min antes de calentarse hasta temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con DCM (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (1x25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (99 mg, 0,209 mmol) el cual se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: TR: 1,05 min (Método de LCMS 2) MS m/z: 472,4 [M+H]<sup>+</sup>.

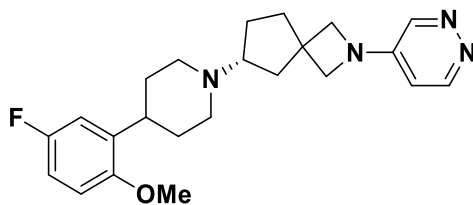
**Paso 2: (R)-1-(2-(1-(2-(1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol**

Se disolvió (R)-1-(2-(1-(2-(4-cloro-1,3,5-triazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (100 mg, 0,212 mmol) en MeOH (10 ml) y se sometió al H-Cube<sup>TM</sup> con un cartucho de catalizador 10% Pd/C durante 60 min a 35°C y 13 psi H<sub>2</sub>. La solución resultante se concentró y se purificó a través de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (33,7 mg, 0,073 mmol).

LCMS: TR: 2,05 min (Método de LCMS 4) MS m/z: 438,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,45 (s, 2H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,20 - 3,97 (m, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,26 - 3,07 (m, 3H), 2,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 1,93 (m, 3H), 1,93 - 1,82 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,35 (s, 6H).

**Ejemplo 5V: (R)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



**Paso 1: (R)-2-(3,6-dichloropiridazin-4-il)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

A una solución en agitación de (R)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4U, 26 mg, 0,082 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió 4-bromo-3,6-dichloropiridazina (20,5 mg, 0,090 mmol), seguido por carbonato de potasio (33,9 mg, 0,245 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título el cual se utilizó sin purificación adicional (38 mg, 0,082 mmol).

LCMS: Tr: 1,23 min (Método de LCMS 2) MS m/z 465,2 [M+H]<sup>+</sup>.

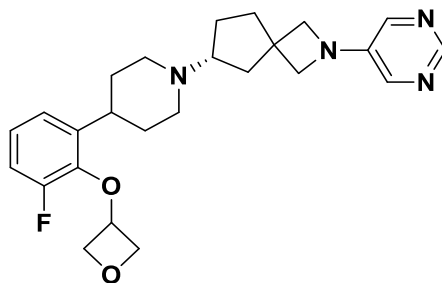
**Paso 2: (R)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

Una solución de (R)-2-(3,6-dichloropiridazin-4-il)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (156 mg, 0,335 mmol) en MeOH (5 ml) se pasó a través del H-Cube<sup>TM</sup> a 22°C y 10 bar de presión de hidrógeno utilizando un cartucho 10% Pd/C durante 2 hs. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,045 mmol).

LCMS: Tr: 0,52 min (Método de LCMS 1) MS m/z 397,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,97 - 6,82 (m, 3H), 6,53 (dd, J = 6,2, 3,1 Hz, 1H), 4,12 - 3,87 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,83 - 2,66 (m, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 1H), 2,22 - 1,42 (m, 11H).

**Ejemplo 5W: (R)-6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

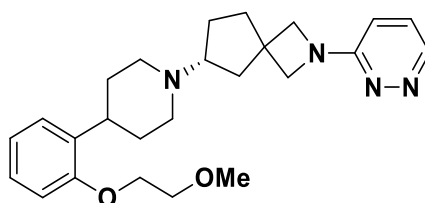


Dentro de un vial se añadió (*R*)-6-(4-(3-fluoro-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4J, 100 mg, 0,277 mmol) seguido por una solución de 5-bromopirimidina (48,5 mg, 0,305 mmol) en dioxano (3 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron Pd(dba)<sub>2</sub> (15,95 mg, 0,028 mmol), xantphos (19,26 mg, 0,033 mmol) y NaOtBu (53,3 mg, 0,555 mmol) y ello se agitó a 80°C durante 2 hs. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se enjuagó con MeCN y EtOAc. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 0,098 mmol).

LCMS: Tr: 2,19 min (Método de LCMS 4) MS m/z 439,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,17 - 6,86 (m, 3H), 5,12 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 7,5, 6,1 Hz, 2H), 4,84 - 4,78 (m, 2H), 4,01 - 3,75 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 3,09 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,62 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 2,22 - 1,90 (m, 5H), 1,88 - 1,52 (m, 6H).

**Ejemplo 5X: (*R*)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



**Paso 1: (*R*)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

A una solución de IPA (2 ml) de (*R*)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4E, 85 mg, 0,247 mmol) se le añadió DIEA (0,215 ml, 1,234 mmol) y 3,6-dicloropiridazina (76 mg, 0,493 mmol) y ello se agitó a 45°C durante 48 horas. La reacción luego se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de FCC (0-5% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título. (65 mg, 0,141 mmol).

LCMS: Tr: 1,11 min (Método de LCMS 2) MS m/z 457,4  $[M+H]^+$ .

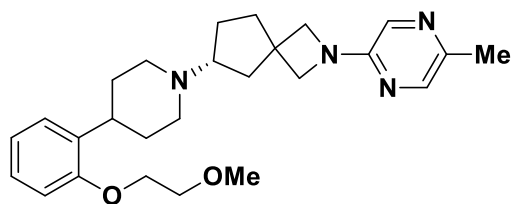
**Paso 2: (R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

A una solución de MeOH (2 ml) de (R)-2-(6-cloropiridazin-3-il)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (85 mg, 0,186 mmol) se le añadió Pd-C (20 mg, 0,019 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 4 hs y la reacción luego se filtró a través de un tapón de celite, se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min). Ésta se purificó adicionalmente por medio de FCC (0-5% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (23,4 mg, 0,055 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 0,72 min (Método de LCMS 1) MS m/z 423,6  $[M+H]^+$ .

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,44 (dd, J = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,1, 4,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 9,0, 1,2 Hz, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 4,07 - 3,98 (m, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,88 - 1,56 (m, 6H).

**Ejemplo 5Y: (R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

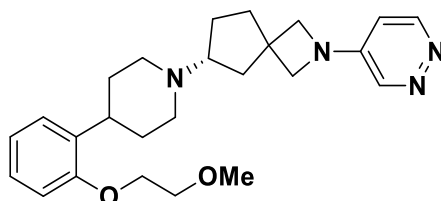


A una solución de tolueno (1 ml) de (R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4E, 33 mg, 0,096 mmol) se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (17,54 mg, 0,019 mmol), *rac*-BINAP (11,93 mg, 0,019 mmol), 2-bromo-5-metilpirazina (24,86 mg, 0,144 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (13,81 mg, 0,144 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo N<sub>2</sub> a 110°C durante 2 horas y la reacción luego se filtró a través de un tapón de celite, se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> 30x50 mm 45-70% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (10,6 mg, 0,023 mmol) como un aceite amarillo pálido.

LCMS: Tr: 2,51 min (Método de LCMS 2) MS m/z 437,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 4,05 - 3,96 (m, 2H), 3,93 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 3,82 - 3,76 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,50 - 2,21 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,95 - 1,59 (m, 6H).

**Ejemplo 5Z: (R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(piridazin-4-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

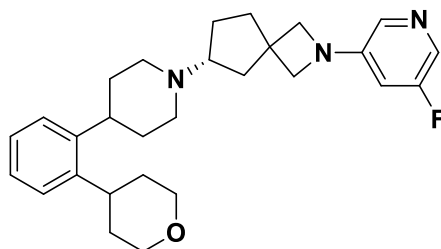


A una solución de IPA (2 ml) de (R)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4E, 78 mg, 0,226 mmol) se le añadió DIEA (146 mg, 1,132 mmol) y 4-bromo-3,6-dicloropiridazina (56,8 mg, 0,249 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1,5 horas. La reacción luego se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar un sólido blanco como (R)-2-(3,6-dicloropiridazin-4-il)-6-(4-(2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano. Este material se disolvió en MeOH (2 ml) y se añadió 10% Pd-C (24 mg, 0,023 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas. La reacción luego se filtró a través de un tapón de celite, se concentró, y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (10,6 mg, 0,023 mmol) como un aceite incoloro.

LCMS: Tr: 2,21 min (Método de LCMS 2) MS m/z 423,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,11 (m, 2H), 6,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 6,2, 3,0 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 5,3, 3,9 Hz, 2H), 4,08 - 3,90 (m, 4H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,18 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,25 - 2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 3H), 1,92 - 1,57 (m, 6H).

**Ejemplo 5AA: (R)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

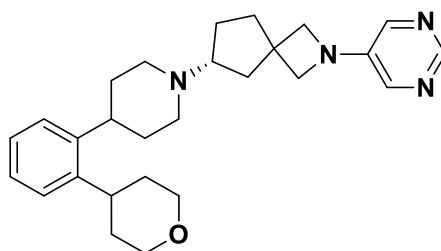


Una suspensión de dioxano (3 ml) de (*R*)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Y, 95 mg, 0,268 mmol), 3-bromo-5-fluoropiridina (66,0 mg, 0,375 mmol), carbonato de cesio (218 mg, 0,670 mmol) y BrettPhos Pd G3 (24,29 mg, 0,027 mmol) se agitó a 90°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en MeOH, se filtró a través de un tapón de celite y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> 30x50 mm 45-70% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (53,8 mg, 0,118 mmol) como un sólido de color crema.

LCMS: Tr: 2,75 min (Método de LCMS 2) MS m/z 450,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 6,67 (dt, J = 11,0, 2,4 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 3,87 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,24 - 3,07 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,01 (m, 3H), 1,91 - 1,71 (m, 7H), 1,63 (m, 3H).

**Ejemplo 5BB: (*R*)-2-(pirimidin-5-il)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



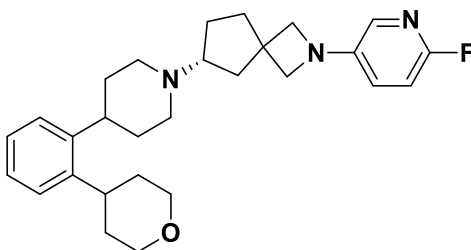
Una suspensión de dioxano (3 ml) de (*R*)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Y, 97 mg, 0,274 mmol), 5-bromopirimidina (60,9 mg, 0,383 mmol), carbonato de cesio (232 mg, 0,684 mmol) y BrettPhos Pd G3 (24,8 mg, 0,027 mmol) se agitó a 90°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión

reducida, se volvió a disolver en MeOH, se filtró a través de un tapón de celite y luego se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 0,112 mmol) como un sólido de color crema.

LCMS: Tr: 2,29 min (Método de LCMS 2) MS m/z 433,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 11,0, 4,3 Hz, 2H), 3,93 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 2H), 3,60 (td, J = 12,0, 1,9 Hz, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,13 - 1,93 (m, 3H), 1,92 - 1,70 (m, 7H), 1,63 (m, 3H).

**Ejemplo 5CC: (R)-2-(6-fluoropiridin-3-il)-6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

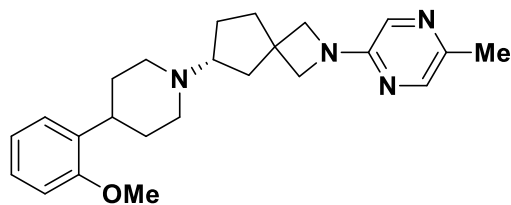


Una suspensión de dioxano (3 ml) de (R)-6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Y, 99 mg, 0,279 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (68,8 mg, 0,391 mmol), carbonato de cesio (227 mg, 0,698 mmol) y BrettPhos Pd G3 (25,3 mg, 0,028 mmol) se agitó a 90°C bajo N<sub>2</sub> durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se volvió a disolver en MeOH, se filtró a través de un tapón de celite y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> 30x50 mm 45-70% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (18,7 mg, 0,041 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 2,77 min (Método de LCMS 2) MS m/z 450,8 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32 (dd, J = 2,9, 1,8 Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,88 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,70 (m, 7H), 1,67 - 1,55 (m, 3H).

**Ejemplo 5DD: (R)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(5-metilpirazin-2-il)-2-azaspiro[3,4]octano**

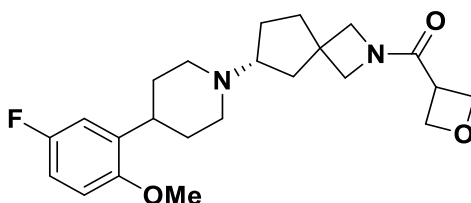


Se disolvió (*R*)-6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Q, 75 mg, 0,250 mmol) en IPA (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió TEA (0,08 ml, 0,549 mmol) seguido por 2-cloro-5-metilpirazina (35 mg, 0,275 mmol) disuelta en IPA (0,5 ml). La reacción se agitó durante 10 min a 0°C y luego se calentó hasta 50°C y se agitó durante 16 hs. La reacción después se agitó at 150°C durante 2 hs y el solvente se concentró. El residuo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM) para producir el compuesto del título (18 mg, 0,045 mmol).

LCMS: Tr: 2,55 min (Método de LCMS 4) MS *m/z* 393,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 4,04 - 3,85 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (dd, *J* = 12,9, 7,4 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,11- 1,90 (m, 3H), 1,87 - 1,70 (m, 5H), 1,70 - 1,56 (m, 1H).

**Ejemplo 6A: (*R*)-(6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**



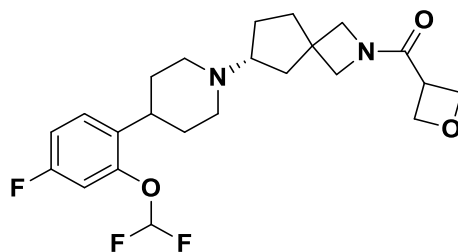
A una solución en agitación de ácido oxetan-3-carboxílico (105 mg, 0,871 mmol) en DMF (5,0 ml), se le añadió TBTU (280 mg, 0,871 mmol). Ésta se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla luego se añadió a una solución en agitación de (*R*)-6-(4-(5-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Ejemplo 4U, 185 mg, 0,581 mmol) y DIPEA (0,51 ml, 2,90 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. El DCM se eliminó bajo presión reducida y la mezcla de reacción restante se vertió en EtOAc. Ello se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat, agua y salmuera, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa

(XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,042 mmol).

LCMS: Tr: 2,10 (Método de LCMS 4) MS m/z 403,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,00 - 6,72 (m, 3H), 4,77 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 4H), 4,09 - 3,73 (m, 8H), 3,21 - 3,04 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,30 - 1,47 (m, 12H).

**Ejemplo 6B: (R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

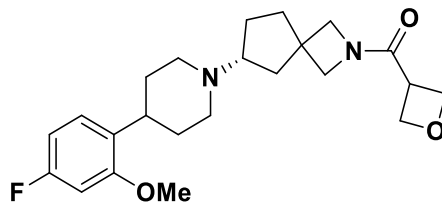


A una solución en agitación de ácido oxetan-3-carboxílico (42 mg, 0,346 mmol) en DMF (2 ml) y DCM (2,5 ml), se le añadió TBTU (111 mg, 0,346 mmol). Ello se agitó durante 15 min a TA. La mezcla luego se añadió a una solución en agitación de sal de TFA de (R)-6-(4-(2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4V, 108 mg, 0,231 mmol) y DIPEA (0,201 ml, 1,153 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. Se eliminó el DCM y la mezcla de reacción restante se vertió en EtOAc. Ello se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat, agua y salmuera luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol).

LCMS: Tr: 1,03 min (Método de LCMS 3) MS m/z 439,3, [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,34 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 7,14 - 6,62 (m, 3H), 4,77 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 4H), 4,09 - 3,71 (m, 5H), 3,14 (m, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,78 - 2,60 (m, 1H), 2,27 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,85 (m, 3H), 1,82 - 1,67 (m, 5H), 1,64 - 1,46 (m, 1H).

**Ejemplo 6C: (R)-(6-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

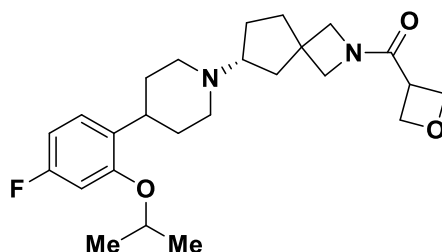


A una solución en agitación de ácido oxetan-3-carboxílico (115 mg, 0,961 mmol) en DMF (2 ml) y DCM (2,5 ml), se le agregó TBTU (308 mg, 0,961 mmol). Ello se agitó durante 15 mins a TA y esto luego se añadió a una solución en agitación de sal de TFA de (*R*)-6-(4-(4-fluoro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4W, 277 mg, 0,641 mmol) y DIPEA (0,559 ml, 3,20 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. Se eliminó el DCM y el residuo se vertió en EtOAc. Ello se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., agua y salmuera, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,054 mmol).

LCMS: Tr: 2,12 min (Método de LCMS 4) MS *m/z* 403,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 6,60 – 6,43 (m, 2H), 4,82 (ddd, *J* = 6,8, 5,6, 3,0 Hz, 2H), 4,72 – 4,58 (m, 2H), 3,93 – 3,64 (m, 8H), 3,00 (s, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,52 (s, 1H), 2,15 – 1,47 (m, 12H).

**Ejemplo 6D: (*R*)-6-(4-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano-2-il)(oxetan-3-il)metanona**



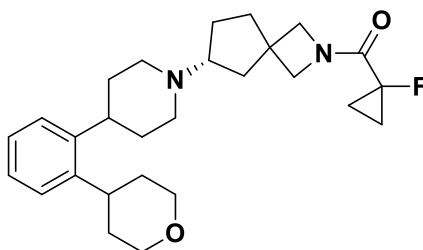
A una solución en agitación de ácido oxetan-3-carboxílico (122 mg, 1,013 mmol) en DMF (2,5 ml) y DCM (2,5 ml), se le añadió TBTU (325 mg, 1,013 mmol). Ello se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y luego la mezcla se añadió a una solución en agitación de sal de TFA de (*R*)-6-(4-(4-fluoro-2-isopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4X, 311 mg, 0,675 mmol) y DIPEA (0,590 ml, 3,38 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. Se eliminó el DCM y el residuo se vertió en EtOAc.

Ello se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat, agua y salmuera, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,022 mmol).

LCMS: Tr: 2,46 min (Método de LCMS 4) MS m/z 431,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,13 (dd, J = 8,6, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 11,3, 2,5 Hz, 1H), 6,58 (td, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,77 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 4H), 4,57 (m, 1H), 4,06 – 3,78 (m, 5H), 3,13 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,25 – 2,05 (m, 3H), 2,02 – 1,84 (m, 3H), 1,84 – 1,62 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,32 (d, J = 5,9 Hz, 6H).

**Ejemplo 6E: (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

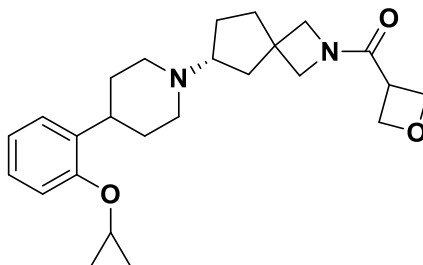


A una solución de DCM (21 ml) de ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (0,754 g, 6,88 mmol) se le añadió TBTU (3,01 g, 9,38 mmol) y ello se agitó a TA durante 10 min. Luego, se añadió a la reacción (R)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 4Y, 2,41 g, 6,25 mmol) y DIEA (4,37 ml, 25,02 mmol) en DCM (21 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 hs. Por separado, también se llevó a cabo una segunda reacción utilizando las mismas condiciones con ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (161 mg, 1,474 mmol), TBTU (645 mg, 2,010 mmol), DIEA (0,933 ml, 5,36 mmol) y (R)-6-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (500 mg, 1,34 mmol). Las dos reacciones luego se combinaron y se concentraron y se purificaron por medio de sucesivas corridas de FCC (0-4% 7 N NH<sub>3</sub>/MeOH/DCM); (7% MeOH/DCM); (6% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH/40% EtOAc/heptanos); (3% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH/EtOAc) para producir el compuesto del título como un sólido de color crema (2,04 g, 4,58 mmol).

LCMS: Tr: 2,46 min (Método de LCMS 4) MS m/z 441,8 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,27-7,24 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 2H), 4,48 – 4,24 (m, 2H), 4,12 – 3,82 (m, 4H), 3,60 (td,  $J = 11,9, 2,0$  Hz, 2H), 3,27 – 3,03 (m, 3H), 2,92 (tt,  $J = 11,9, 3,9$  Hz, 1H), 2,75 (s, 1H), 2,37 – 2,12 (m, 3H), 2,10 – 1,68 (m, 10H), 1,68 – 1,55 (m, 3H), 1,35 – 1,18 (m, 4H).

**Ejemplo 7A: (R)-(6-(4-(2-ciclopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

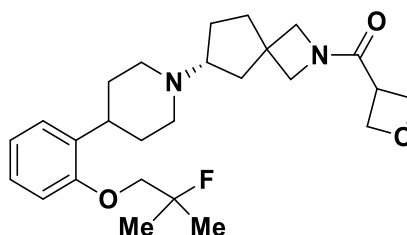


Se disolvió (R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 22 mg, 0,059 mmol) en DMF (0,7 ml) y se añadió bromociclopropano (20  $\mu\text{l}$ , 0,25 mmol), seguido por  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (29,0 mg, 0,089 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $175^\circ\text{C}$  en el microondas durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,2 mg, 0,010 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: Tr: 2,33 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  411,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20 (d,  $J=7,34$  Hz, 3H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,00-4,85 (m, 2H), 4,80-4,65 (m, 2H), 4,04-3,64 (m, 6H), 3,16-2,99 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 1H), 2,24-1,60 (m, 12H), 0,89-0,62 (m, 4H).

**Ejemplo 7B: (R)-(6-(4-(2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**



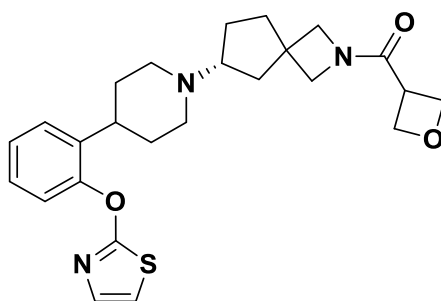
(R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 20 mg, 0,054 mmol), 1-bromo-2-fluoro-2-metilpropano (19 mg, 0,123 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (45 mg, 0,138 mmol) se disolvieron en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a

70°C durante 18 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,2 mg, 0,0026 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: TR: 2,32 min (Método de LCMS 3) MS m/z 445,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (d, J=14,18 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,82 (d, J=8,31 Hz, 1H), 4,97-4,88 (m, 2H), 4,78-4,69 (m, 2H), 3,94 (d, J=17,12 Hz, 7H), 3,20-2,93 (m, 3H), 2,68-2,54 (m, 1H), 2,26-1,64 (m, 12H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

**Ejemplo 7C: (R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(tiazol-2-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

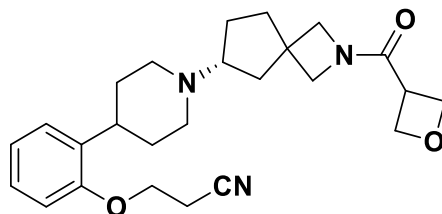


(R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 31 mg, 0,084 mmol), 2-bromotiazol (44 mg, 0,268 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 mg, 0,098 mmol) se disolvieron en DMF (0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 18 horas, en cuyo momento se añadió 2-bromotiazol adicional (44 mg, 0,268 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 2 horas adicionales, luego se concentró y se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (7,5 mg, 0,016 mmol) como un sólido blanquecino.

LCMS: TR: 1,99 min (Método de LCMS 3) MS m/z 454,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,35 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,83-6,76 (m, 1H), 4,99-4,85-(m, 2H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,01-3,72 (m, 5H), 3,15-2,98 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 1H), 2,65-2,49 (m, 1H), 2,22-2,06 (m, 1H), 1,80 (d, J=6,85 Hz, 9H), 2,06-1,64 (m, 2H).

**Ejemplo 7D: (R)-3-(2-(1-(2-(oxetan-3-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)propanonitrilo**

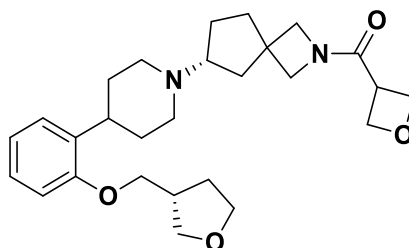


(*R*)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 18 mg, 0,049 mmol), trietilamina (6,77  $\mu$ l, 0,049 mmol), y acrilonitrilo (1 ml, 0,049 mmol) se agregaron a un vial y la reacción se agitó a 80°C durante 18 horas. Luego se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 mg, 9,21  $\mu$ mol), THF (0,5 ml) y acrilonitrilo adicional (1 ml, 0,049 mmol), y la reacción se calentó a 80°C durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con MeOH y se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título (13,2 mg, 0,030 mmol) como un sólido de color crema.

LCMS: TR: 1,80 min (Método de LCMS 3) MS m/z 424,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,38-7,31 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 4,93 (d, J=5,87 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,24 (t, J=5,87 Hz, 2H), 4,04-3,64 (m, 6H), 3,38-2,52 (m, 8H), 1,88 (m, 9H).

**Ejemplo 7E: oxetan-3-il((*R*)-6-(4-(2-(((*R*)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

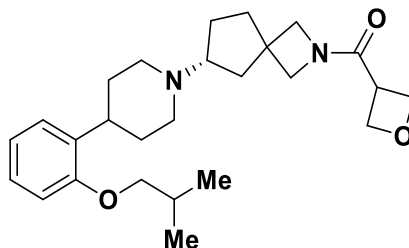


(*R*)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 16 mg, 0,043 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(tetrahidrofuran-3-il)metilo (Intermediario 7I, 20 mg, 0,078 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35,2 mg, 0,108 mmol) se disolvieron en DMF (0,8 ml). La reacción se agitó a 80°C durante 18 horas, luego se diluyó con metanol y se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (11,1 mg, 0,023 mmol).

LCMS: TR: 2,06 min (Método de LCMS 3) MS m/z 455,5 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19 (d,  $J=12,23$  Hz, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (d,  $J=8,31$  Hz, 1H), 5,01-4,86 (m, 2H), 4,81-4,64 (m, 2H), 4,06-3,76 (m, 11H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 2H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,26-1,68 (m, 13H).

**Ejemplo 7F: (R)-(6-(4-(2-isobutoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

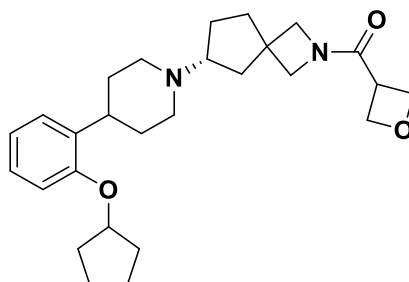


Se disolvió (R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 15 mg, 0,040 mmol) en DMF (0,7 ml). Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (30 mg, 0,092 mmol) y 1-yodo-2-metilpropano (11 mg, 0,061 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 días, se añadió 1-yodo-2-metilpropano adicional (11 mg, 0,061 mmol) y la reacción se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 45-70% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,2 mg, 5,0  $\mu\text{mol}$ ).

LCMS: Tr: 1,15 min (Método de LCMS 2), MS  $m/z$  427,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,27-7,24 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 4,96-4,83 (m, 2H), 4,81-4,69 (m, 2H), 4,27-4,23 (m, 1H), 3,98-3,68 (m, 7H), 3,33-3,15 (m, 2H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,58-2,39 (m, 2H), 2,37-1,99 (m, 5H), 1,96-1,76 (m, 1H), 1,53 (m, 4H), 1,04 (d,  $J=6,36$  Hz, 6H).

**Ejemplo 7G: (R)-(6-(4-(2-(ciclopentiloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

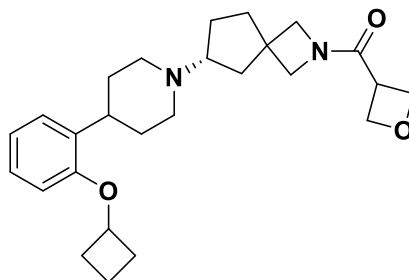


Se disolvió (*R*)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 21 mg, 0,057 mmol) en MeCN (0,8 ml). Se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0,15 mmol) y bromociclopentano (0,020 ml, 0,19 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante 5 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (11,8 mg, 0,026 mmol).

LCMS: Tr: 0,82 min (Método de LCMS 1), MS *m/z* 439,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (m, 2H), 6,98 – 6,84 (m, 2H), 4,92 (dd, *J* = 14,0, 7,6 Hz, 2H), 4,77 (td, *J* = 14,6, 14,0, 8,3 Hz, 3H), 4,01 – 3,68 (m, 5H), 3,19 (d, *J* = 50,2 Hz, 2H), 2,76 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 2,22 (d, *J* = 57,4 Hz, 2H), 2,08 – 1,61 (m, 13H). 3 picos están oscurecidos por la señal del agua.

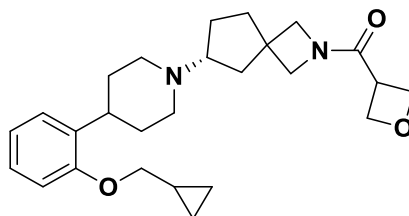
**Ejemplo 7H: (*R*)-(6-(4-(2-ciclobutoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**



Se disolvió (*R*)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 18 mg, 0,049 mmol) en DMF (0,7 ml). Se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0,17 mmol) y bromociclobutano (9,8 mg, 0,073 mmol) y la reacción se agitó a 65°C durante 16 hs. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 45-70% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,9 mg, 0,023 mmol).

LCMS: Tr: 1,12 min (Método de LCMS 2), MS *m/z* 425,3 [M+H]<sup>+</sup>.

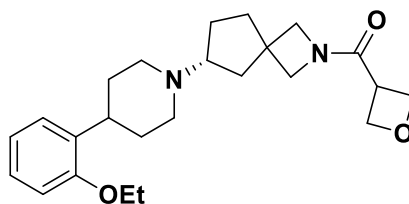
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 2H), 4,76 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 4,1 Hz, 2H), 4,66 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,98-3,81 (m, 5H), 3,18-2,95 (m, 3H), 2,63 (s, 1H), 2,54 – 2,39 (m, 3H), 2,23 – 1,65 (m, 15H).

**Ejemplo 7I: (R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

Se disolvió (R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 7 mg, 0,046 mmol) en DMF (0,75 ml). Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (45 mg, 0,14 mmol) y (yodometil)ciclopropano (12,5 mg, 0,069 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante 16 hs. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido pegajoso (8,6 mg, 0,020 mmol).

LCMS: Tr: 1,09 min (Método de LCMS 2), MS  $m/z$  425,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,09 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,83 (d,  $J=7,34$  Hz, 1H), 4,97-4,85 (m, 2H), 4,80-4,67 (m, 2H), 3,85 (d,  $J=6,36$  Hz, 7H), 3,19-2,93 (m, 3H), 2,70-2,53 (m, 1H), 2,29-1,56 (m, 12H), 1,34-1,15 (m, 1H), 0,67-0,52 (m, 2H), 0,42-0,28 (m, 2H).

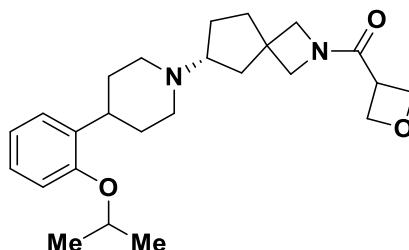
**Ejemplo 7J: (R)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

Se disolvió (R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 17 mg, 0,045 mmol) en DMF (0,75 ml). Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (44 mg, 0,13 mmol) y yoduro de etilo (5,5  $\mu\text{l}$ , 0,068 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11,6 mg, 0,029 mmol).

LCMS: Tr: 0,66 min (Método de LCMS 1), MS  $m/z$  399,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,10 (m, 2H), 6,92 (t,  $J=7,58$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J=8,31$  Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 2H), 4,74 (d,  $J=1,47$  Hz, 2H), 4,05 (c,  $J=6,85$  Hz, 2H), 3,99-3,74 (m, 5H), 3,19-2,92 (m, 3H), 2,70-2,52 (m, 1H), 1,83 (d,  $J=4,89$  Hz, 12H), 1,42 (t,  $J=6,85$  Hz, 3H).

**Ejemplo 7K: (R)-(6-(4-(2-isopropoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

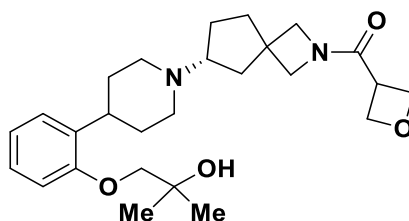


Se disolvió (R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 10 mg, 0,027 mmol) en DMF (0,8 ml). Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (45 mg, 0,14 mmol) y 2-iodopropano (9,2 mg, 0,054 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (5,7 mg, 0,013 mmol).

LCMS: Tr: 1,05 min (Método de LCMS 2), MS  $m/z$  413,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,18 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,94-6,81 (m, 2H), 4,96-4,87 (m, 2H), 4,78-4,70 (m, 2H), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,02-3,74 (m, 5H), 3,17-2,90 (m, 3H), 2,71-2,52 (m, 1H), 2,26-1,60 (m, 12H), 1,34 (d,  $J=5,87$  Hz, 6H).

**Ejemplo 7L: (R)-(6-(4-(2-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**



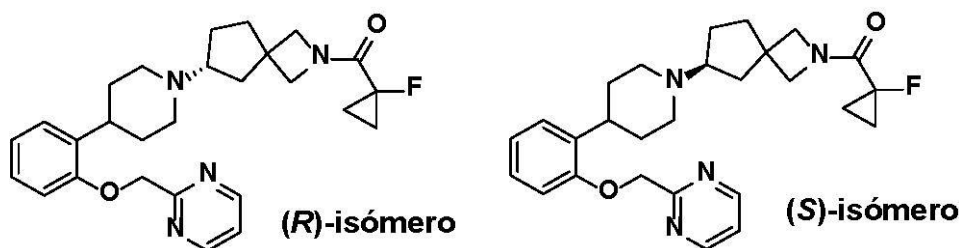
Se disolvió (R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 19A, 15 mg, 0,040 mmol) en DMF (0,4 ml). Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (30 mg, 0,092 mmol) y 2,2-dimetiloxirano (300  $\mu\text{l}$ , 3,33 mmol) y la reacción se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante 16 hs. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50%

MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6,7 mg, 0,015 mmol).

LCMS: Tr: 0,93 min (Método de LCMS 2), MS m/z 443,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13-7,25 (m, 2H), 6,92-7,00 (m, 1H), 6,80-6,88 (m, 1H), 4,88-4,96 (m, 2H), 4,67-4,79 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 6H), 3,04-3,23 (m, 2H), 2,90-3,01 (m, 1H), 2,51-2,67 (m, 1H), 1,68-2,21 (m, 11H), 1,38 (s, 6H).

**Ejemplo 7M: (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

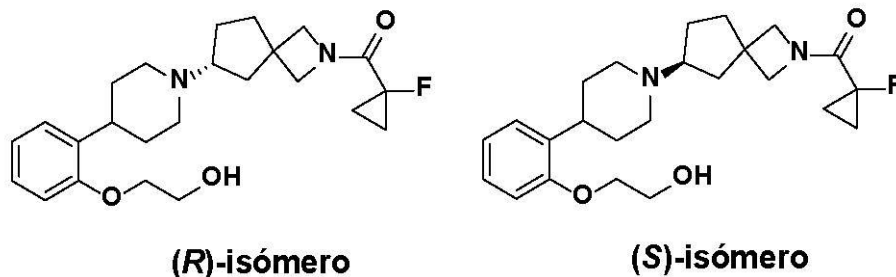


(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 15,8 mg, 0,042 mmol), 2-(clorometil)pirimidina (10,91 mg, 0,085 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (41,5 mg, 0,127 mmol) se disolvieron en DMF (Volumen: 0,75 ml) y la reacción se agitó a 60°C durante 16 horas. La reacción luego se diluyó con MeOH y se purificó por medio de HPLC preparativa (columna XBridge C18 OBD 30x50mm 5 μm MeCN/H<sub>2</sub>O c/ 5 mM NH<sub>4</sub>OH 75 ml/min) para producir el compuesto del título (12 mg, 0,025 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 0,95 min (Método de LCMS 2), MS m/z 465,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,78 (d, J=4,89 Hz, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (d, J=7,83 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,42-4,19 (m, 2H), 4,06-3,84 (m, 2H), 3,25-3,02 (m, 3H), 2,69-2,52 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,92 (m, 5H), 1,83-1,69 (m, 3H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,25-1,14 (m, 2H).

**Ejemplo 7 N:** *(R)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o *(S)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(2-hidroxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona

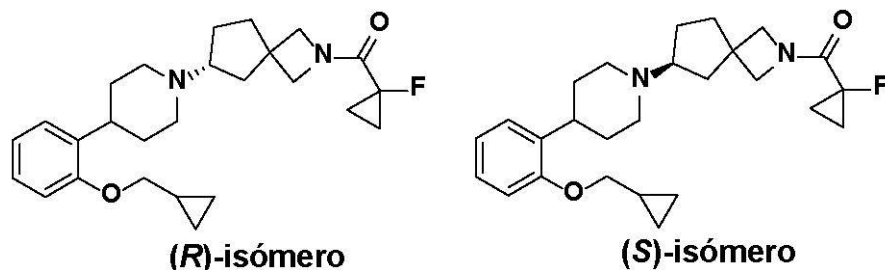


*(R)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o *(S)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 30 mg, 0,081 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etilo (Intermediario 7J, 31,9 mg, 0,097 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (65,6 mg, 0,201 mmol) se disolvieron en DMF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en THF (1,5 ml) y se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,25 ml, 0,250 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego se inactivó con agua y metanol, y se concentró. El residuo crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (8,5 mg, 0,019 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 2,11 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  417,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20 (d,  $J=16,14$  Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (d,  $J=8,31$  Hz, 1H), 4,41-4,22 (m, 2H), 4,11 (d,  $J=4,89$  Hz, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,19-3,04 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 1H), 2,28-2,14 (m, 1H), 2,13-1,88 (m, 5H), 1,82 (m, 4H), 1,73-1,54 (m, 3H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 2H).

**Ejemplo 7O:** *(R)*-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o *(R)*-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona

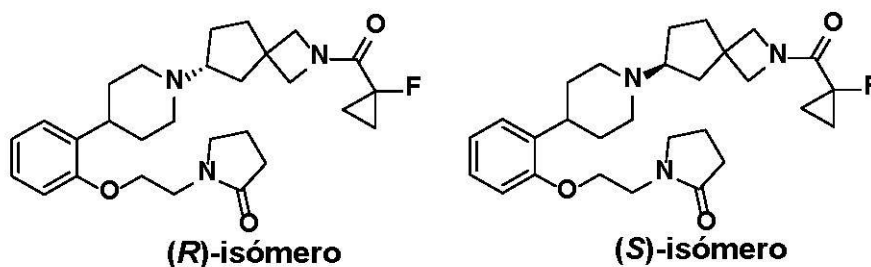


(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 15 mg, 0,040 mmol), (yodometil)ciclopropano (11 mg, 0,060 mmol), y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (39,4 mg, 0,121 mmol) se disolvieron en DMF (0,75 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se diluyó con metanol y se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (12,4 mg, 0,029 mmol) como un aceite incoloro.

LCMS: Tr: 2,93 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  427,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,10 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,85 (d,  $J=6,36$  Hz, 2H), 3,23-2,93 (m, 3H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 1H), 2,16-1,60 (m, 10H), 1,43-1,11 (m, 6H), 0,67-0,53 (m, 2H), 0,42-0,26 (m, 2H).

**Ejemplo 7P: sal de formiato de (R)-1-(2-(2-(1-(2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona o sal de formiato de (S)-1-(2-(2-(1-(2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-il)piperidin-4-il)fenoxi)etil)pirrolidin-2-ona**

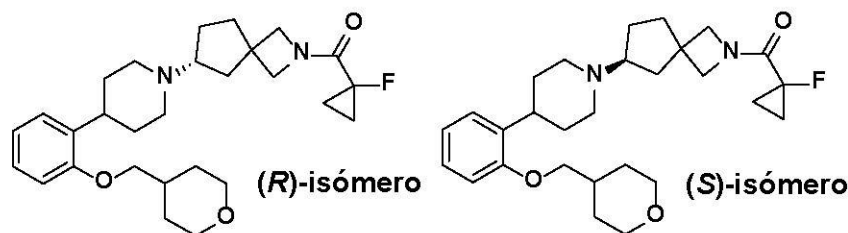


(*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 15 mg, 0,040 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo (Intermediario 7K, 22,8 mg, 0,081 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (39,4 mg, 0,121 mmol) se disolvieron en DMF (1,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo adicional (Intermediario 7K, 22,8 mg, 0,081 mmol), y la mezcla de reacción se calentó hasta 75°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 15-40% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,1% ácido fórmico) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (3,6 mg, 0,0067 mmol) como una sal de formiato.

LCMS: TR: 2,13 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  484,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,81 (d,  $J=8,31$  Hz, 1H), 4,47-4,21 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,07-3,85 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,44-3,24 (m, 2H), 3,13-2,78 (m, 3H), 2,40 (s, 5H), 2,15-1,80 (m, 11H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 2H).

**Ejemplo 7Q:** (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona



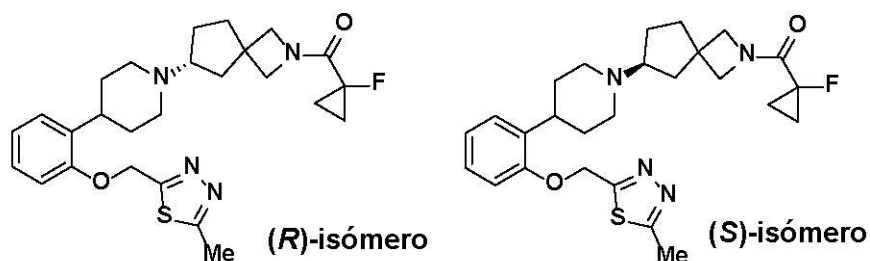
(*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 15 mg, 0,040 mmol), 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano (18,2 mg, 0,081 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (39,4 mg, 0,121 mmol) se disolvieron en DMF (0,75 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con metanol y se

purificó a través de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 45-70% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (5,6 mg, 0,012 mmol) como un sólido pegajoso.

LCMS: TR: 2,72 min (Método de LCMS 3) MS m/z 471,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,13 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,84 (d, J=8,31 Hz, 1H), 4,42-4,21 (m, 2H), 4,11-3,87 (m, 4H), 3,83 (d, J=6,36 Hz, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 3,19-3,08 (m, 2H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,74 (m, 13H), 1,53-1,46 (m, 2H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,30-1,14 (m, 3H).

**Ejemplo 7R:** **(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona** o **(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**



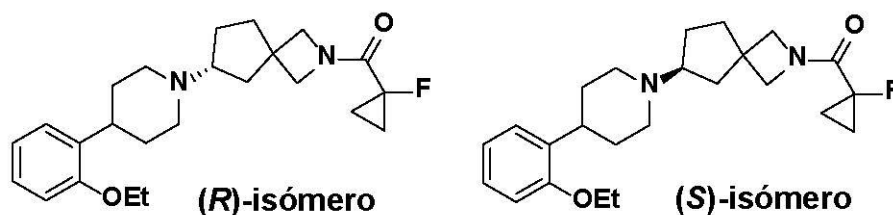
Se disolvió (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17G, 12 mg, 0,032 mmol) en DMF (0,75 ml). Se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31,5 mg, 0,097 mmol) y 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (7,2 mg, 0,048 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10,8 mg, 0,022 mmol).

LCMS: Tr: 0,99 min (Método de LCMS 2), MS m/z 485,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,24 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,06-6,98 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,45-4,21 (m, 2H), 4,06-3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,21-3,09 (m, 2H), 3,05-

2,93 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,14-1,71 (m, 8H), 1,56 (s, 3H), 1,36 (m, 2H), 1,27-1,15 (m, 2H).

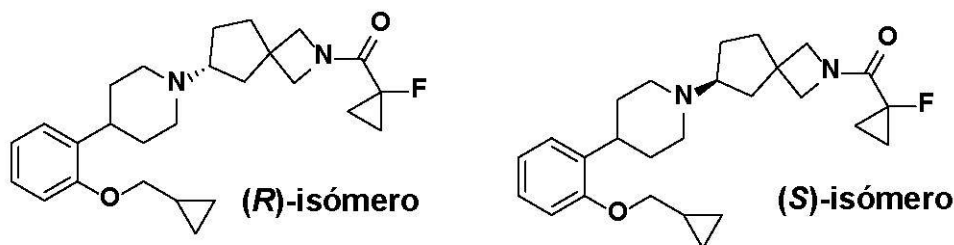
**Ejemplo 7S: (R)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(2-etoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona**



Se disolvió (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17G, 15 mg, 0,040 mmol) en DMF (0,75 ml). Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (39 mg, 0,12 mmol) y yodoetano (9,4 mg, 0,060 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 45-70% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (10,5 mg, 0,026 mmol). LCMS: Tr: 0,78 min (Método de LCMS 2), MS  $m/z$  401,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22 (d,  $J=7,82$  Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (d,  $J=7,34$  Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,06-3,86 (m, 4H), 3,19-3,06 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,71-2,55 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 1H), 2,14-1,61 (m, 11H), 1,43 (t,  $J=7,09$  Hz, 3H), 1,39-1,31 (m, 2H), 1,20 (m, 2H).

**Ejemplo 7T: (R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (R)-(6-(4-(2-(ciclopropilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona**

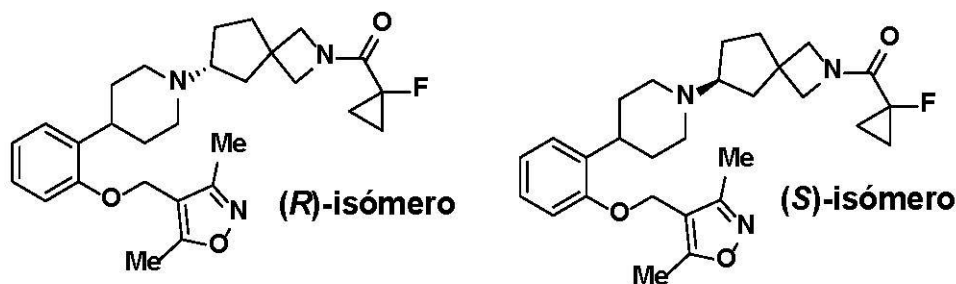


Se disolvió (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17G, 15 mg, 0,040 mmol) en DMF (0,75 ml). Se agregaron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (39 mg, 0,12 mmol) y (yodometil)ciclopropano (11 mg, 0,060 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 55-80% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (14,1 mg, 0,032 mmol).

LCMS: Tr: 1,28 min (Método de LCMS 2), MS  $m/z$  427,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,10 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 4,46-4,28 (m, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 4,08-3,92 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,85 (d,  $J=6,36$  Hz, 2H), 3,23-2,93 (m, 3H), 2,75-2,54 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 1H), 2,16-1,60 (m, 10H), 1,43-1,11 (m, 6H), 0,67-0,53 (m, 2H), 0,42-0,26 (m, 2H).

**Ejemplo 7U:** (R)-(6-(4-(2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(2-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona

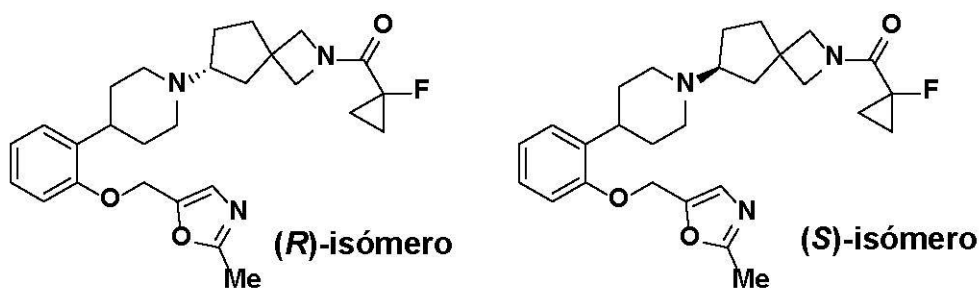


Se disolvió (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17G, 18 mg, 0,048 mmol) en DMF (0,7 ml). Se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31 mg, 0,097 mmol) y 4-(clorometil)-3,5-dimetilisoxazol (10,5 mg, 0,072 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (16,9 mg, 0,034 mmol).

LCMS: Tr: 1,09 min (Método de LCMS 2), MS m/z 482,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26 – 7,16 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,58 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,93 (d, J = 27,8 Hz, 4H), 1,73 (s, 4H), 1,35 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,27 – 1,12 (m, 2H). 3 protones están oscurecidos por el pico de HDO.

**Ejemplo 7V: (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((2-metiloxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**



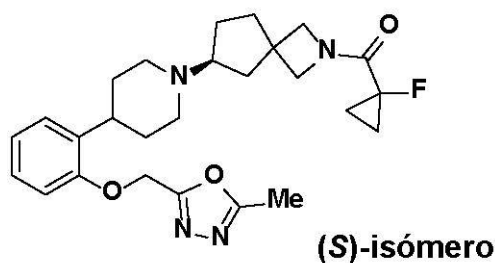
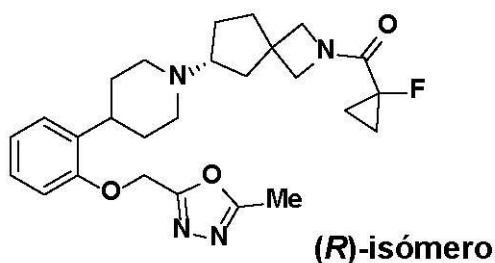
Se disolvió (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17G, 15 mg, 0,040 mmol) en DMF (0,75 ml). Se agregaron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39 mg, 0,12 mmol) y 5-(clorometil)-2-metiloxazol (7,9 mg, 0,060 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con MeOH y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60%

MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título como un sólido pegajoso (14,8 mg, 0,032 mmol).

LCMS: Tr: 0,75 min (Método de LCMS 1), MS m/z 468,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 – 7,15 (m, 2H), 7,06 – 6,92 (m, 3H), 5,04 (s, 2H), 4,44 – 4,22 (m, 2H), 4,08 – 3,86 (m, 2H), 3,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,19 – 2,88 (m, 3H), 2,73 – 2,54 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,31 – 2,15 (m, 1H), 2,14 – 1,61 (m, 10H), 1,44 – 1,32 (m, 2H), 1,28 – 1,14 (m, 2H).

**Ejemplo 7W: (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

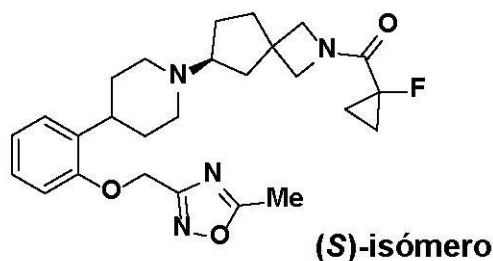
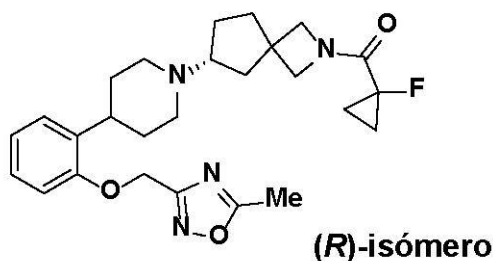


A una solución de DMF (1 ml) de (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 30 mg, 0,081 mmol) y carbonato de cesio (79 mg, 0,242 mmol), se le añadió 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (12,81 mg, 0,097 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo luego se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (27,5 mg, 0,058 mmol).

LCMS: Tr: 1,11 min (Método de LCMS 3) MS m/z 469,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,23 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 6,99 (td, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,45 - 4,23 (m, 2H), 4,03 - 3,83 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,76 - 2,61 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,86 (m, 3H), 1,86 - 1,67 (m, 5H), 1,58 (m, 1H), 1,30 - 1,17 (m, 4H).

**Ejemplo 7X:** **(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona** o **(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

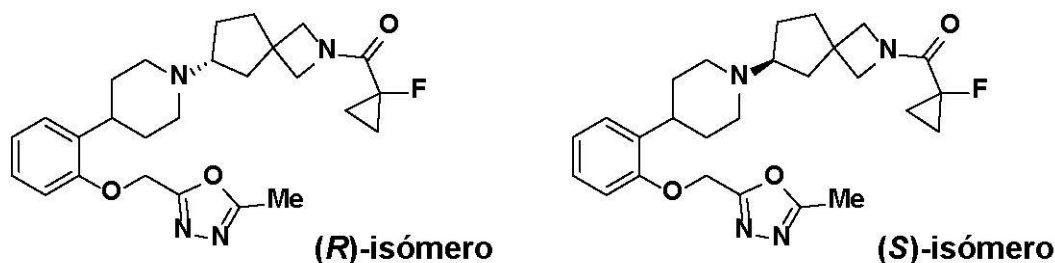


A una solución de DMF (1 ml) de **(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona** o **(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona** (Intermediario 17F, 30 mg, 0,081 mmol) y carbonato de cesio (79 mg, 0,242 mmol), se le añadió 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (12,81 mg, 0,097 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (28,2 mg, 0,060 mmol).

LCMS: Tr: 0,71 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  469,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,23 (dd,  $J = 7,6, 1,4$  Hz, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,11 - 7,05 (m, 1H), 6,99 (td,  $J = 7,4, 0,8$  Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,48 - 4,23 (m, 2H), 4,04 - 3,82 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,86 (m, 3H), 1,78 (m, 5H), 1,58 (m, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 4H).

**Ejemplo 7Y:** **(R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona** o **(S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

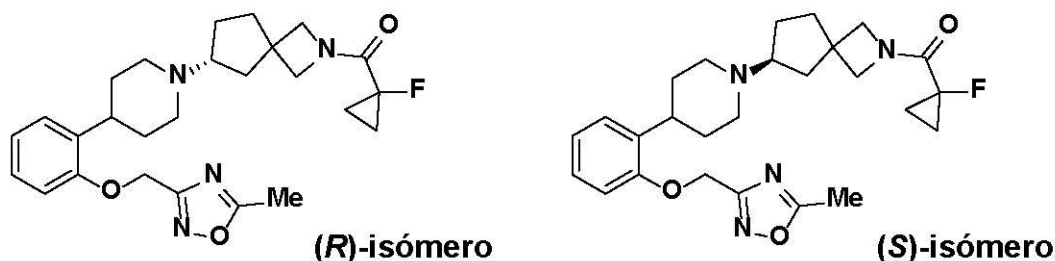


A una solución de DMF (1 ml) de (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17G, 30 mg, 0,081 mmol) y carbonato de cesio (79 mg, 0,242 mmol), se le añadió 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (12,81 mg, 0,097 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (29,4 mg, 0,062 mmol).

LCMS: Tr: 2,40 min (Método de LCMS 4) MS m/z 469,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,21 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 4,03 - 3,83 (m, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,75 - 2,64 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,04 - 1,89 (m, 3H), 1,87 - 1,66 (m, 5H), 1,58 (m, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 4H).

**Ejemplo 7Z:** (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona

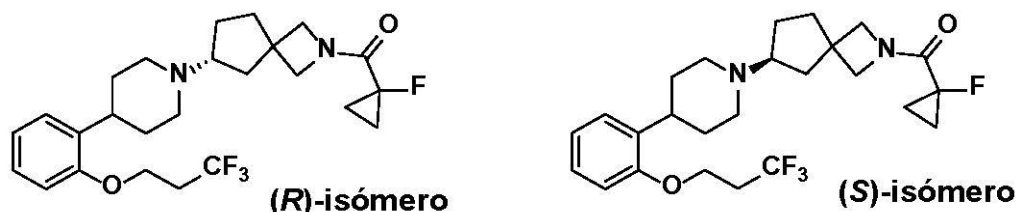


A una solución de DMF (1 ml) de *(R)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o *(S)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17G, 30 mg, 0,081 mmol) y carbonato de cesio (79 mg, 0,242 mmol), se le añadió 3-(clorometil)-5-metil-1,2,4-oxadiazol (12,81 mg, 0,097 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (27,5 mg, 0,058 mmol).

LCMS: Tr: 2,39 min (Método de LCMS 4) MS m/z 468,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,21 (dd, J = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 7,4, 0,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,44 - 4,23 (m, 2H), 4,04 - 3,83 (m, 2H), 3,18 - 3,10 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,68 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 3H), 1,87 - 1,66 (m, 5H), 1,57 (m, 1H), 1,32 - 1,18 (m, 4H).

**Ejemplo 7AA: *(R)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o *(S)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**



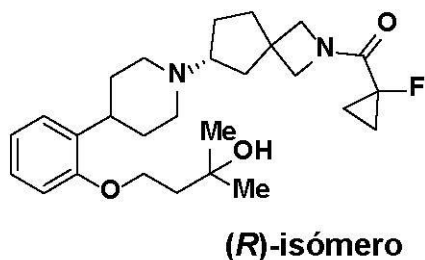
A una solución de THF (1 ml) de *(R)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o *(S)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 20 mg, 0,054 mmol) se le añadió 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (12,25 mg, 0,107 mmol), trifenilfosfina (28,2 mg, 0,107 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (24,73 mg, 0,107 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 72 hs. Se agregaron 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (12,25 mg, 0,107 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (24,73 mg, 0,107 mmol) adicionales a las 24 y 48 hs posteriores al inicio de la reacción. La mezcla de reacción se pasó a través de un cartucho de resina de SCX,

el cartucho se lavó múltiples veces con DCM y MeOH antes de eluir con 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH. La solución de MeOH se concentró y el residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 45-70% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (3 mg, 0,006 mmol).

LCMS: Tr: 2,77 min (Método de LCMS 4) MS m/z 469,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,27 - 7,12 (m, 2H), 6,95 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,48 - 4,28 (m, 2H), 4,24 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,07 - 3,86 (m, 2H), 3,17 (dd, J = 10,4, 4,9 Hz, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (c, J = 9,6 Hz, 2H), 1,99 (m, 3H), 1,88 - 1,48 (m, 6H), 1,36 - 1,19 (m, 4H).

**Ejemplo 7BB:** (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona

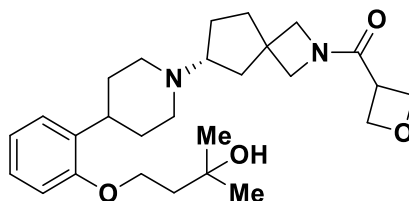


A una solución de DMF (0,5 ml) de (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 20 mg, 0,054 mmol) y carbonato de cesio (52,5 mg, 0,161mmol), se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (16,65 mg, 0,064 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (19,6 mg, 0,042 mmol).

LCMS: Tr: 2,39 min (Método de LCMS 4) MS m/z 459,5 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,26 - 7,10 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 4,50 - 4,23 (m, 2H), 4,14 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 4,07 - 3,84 (m, 2H), 3,17 (d,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,78 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,13 (c,  $J = 10,2$  Hz, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 5H), 1,89 - 1,68 (m, 5H), 1,60 (m, 1H), 1,35 - 1,22 (m, 10H).

**Ejemplo 7CC:** **(R)-(6-(4-(2-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

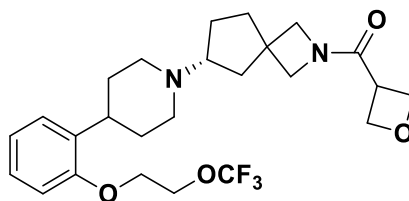


A una solución de DMF (1 ml) de ((R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (Intermediario 19A, 20 mg, 0,054 mmol) y carbonato de cesio (35,2 mg, 0,108 mmol), se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo (18,13 mg, 0,070 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-50% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (10,4 mg, 0,023 mmol).

LCMS: Tr: 1,92 min (Método de LCMS 4) MS  $m/z$  457,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,21 - 7,13 (m, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 4H), 4,14 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 4,08 - 3,80 (m, 5H), 3,16 (dt,  $J = 9,5, 5,8$  Hz, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,22 (dd,  $J = 12,8, 7,3$  Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 2,06 - 1,68 (m, 10H), 1,67 - 1,52 (m, 1H), 1,32 (s, 6H).

**Ejemplo 7DD:** **(R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(trifluorometoxi)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**



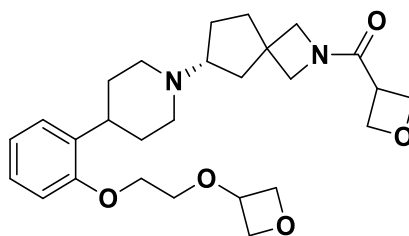
A una solución de DMF (1 ml) de ((R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (Intermediario 19A, 20 mg, 0,054 mmol) y

carbonato de cesio (35,2 mg, 0,108 mmol), se le añadió 1-bromo-2-(trifluorometoxi)etano (20,83 mg, 0,108 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (16,4 mg, 0,033 mmol).

LCMS: Tr: 1,34 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  483,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,26 - 7,13 (m, 2H), 6,96 (td,  $J = 8,2, 1,9$  Hz, 2H), 4,84 - 4,75 (m, 4H), 4,42 - 4,36 (m, 2H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 4,08 - 3,80 (m, 5H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,20 (m, 3H), 2,07 - 1,84 (m, 5H), 1,83 - 1,69 (m, 3H), 1,67 - 1,53 (m, 1H).

**Ejemplo 7EE: (*R*)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(oxetan-3-iloxi)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

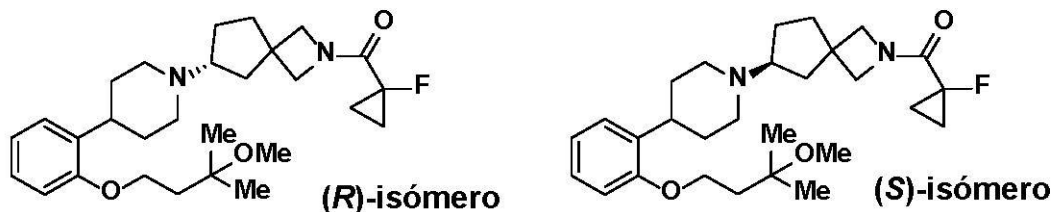


A una solución de DMF (1 ml) de ((*R*)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (Intermediario 19A, 19 mg, 0,051 mmol) y carbonato de cesio (33,4 mg, 0,103 mmol), se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(oxetan-3-iloxi)etilo (Intermediario 7L, 15,36 mg, 0,056 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 15-40% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (17,6 mg, 0,037 mmol).

LCMS: Tr: 0,97 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  471,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,25 - 7,11 (m, 2H), 6,99 - 6,89 (m, 2H), 4,86 - 4,76 (m, 6H), 4,71 (p,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,61 (dd,  $J = 6,7, 5,2$  Hz, 2H), 4,13 (dd,  $J = 5,4, 3,6$  Hz, 2H), 4,07 - 3,75 (m, 7H), 3,17 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,29 - 2,12 (m, 3H), 2,08 - 1,85 (m, 5H), 1,84 - 1,70 (m, 3H), 1,67 - 1,51 (m, 1H).

**Ejemplo 7FF: (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

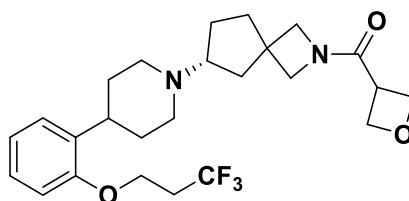


A una solución de DMF (0,5 ml) de (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17F, 8 mg, 0,021 mmol) y carbonato de cesio (20,99 mg, 0,064 mmol), se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-metoxi-3-metilbutilo (Intermediario 7M, 7,02 mg, 0,026 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 45-70% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (5 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (6,8 mg, 0,014 mmol).

LCMS: Tr: 1,50 min (Método de LCMS 3) MS  $m/z$  473,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,26 - 7,11 (m, 2H), 6,99 - 6,83 (m, 2H), 4,50 - 4,25 (m, 2H), 4,09 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,78 - 2,65 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,14 (c,  $J$  = 9,4 Hz, 2H), 2,08 - 1,88 (m, 5H), 1,88 - 1,68 (m, 5H), 1,68 - 1,54 (m, 1H), 1,33 - 1,22 (m, 10H).

**Ejemplo 7GG: (R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**



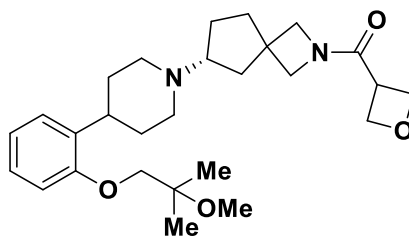
A una solución de EtOH (0,5 ml) de ((R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (Intermediario 19A, 24 mg, 0,065 mmol) y

carbonato de potasio (26,9 mg, 0,194 mmol) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoropropilo (16,66 mg, 0,062 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 72 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,2 mg, 0,015 mmol).

LCMS: Tr: 2,30 min (Método de LCMS 4) MS m/z 467,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,26 - 7,13 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,83 - 4,76 (m, 4H), 4,24 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,08 - 3,81 (m, 5H), 3,21 (s, 2H), 3,06 (m, 1H), 2,73 (m, 3H), 2,25 (dd, J = 12,6, 7,4 Hz, 3H), 2,09 - 1,56 (m, 9H).

**Ejemplo 7HH: (R)-(6-(4-(2-(2-metoxi-2-metilpropoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

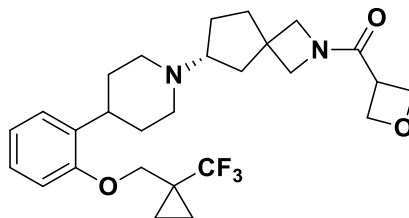


A una solución de DMF (1 ml) de ((R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (20 mg, 0,054 mmol) y carbonato de cesio (35,2 mg, 0,108 mmol), se le añadió 1-bromo-2-metoxi-2-metilpropano (18,04 mg, 0,108 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 72 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (2,8 mg, 0,006 mmol).

LCMS: Tr: 2,24 min (Método de LCMS 3) MS m/z 457,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,23 - 7,10 (m, 2H), 6,98 - 6,87 (m, 2H), 4,84 - 4,74 (m, 4H), 4,08 - 3,79 (m, 7H), 3,32 (s, 3H), 3,23 - 3,02 (m, 3H), 2,71 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 2,20 (m, 3H), 2,06 - 1,54 (m, 9H), 1,35 (s, 6H).

**Ejemplo 7II: (R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-((1-(trifluorometil)ciclopropil)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

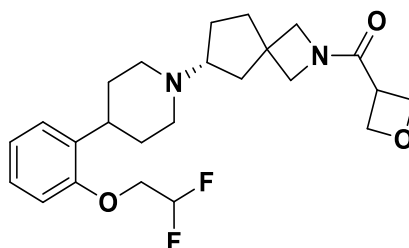


A una solución de EtOH (1 ml) de ((*R*)-6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (Intermediario 19A, 19 mg, 0,051 mmol) y carbonato de potasio (14,18 mg, 0,103 mmol) se le añadió bencenosulfonato de (1-(trifluorometil)ciclopropil)metilo (13,43 mg, 0,062 mmol). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 72 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 35-60% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15,5 mg, 0,031 mmol).

LCMS: Tr: 2,50 min (Método de LCMS 4) MS *m/z* 493,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,98 - 6,85 (m, 2H), 4,84 - 4,74 (m, 4H), 4,10 (s, 2H), 4,07 - 3,79 (m, 5H), 3,22 - 3,13 (m, 2H), 3,07 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 1,95 (m, 5H), 1,82 - 1,52 (m, 4H), 1,19 - 1,12 (m, 2H), 1,03 - 0,96 (m, 2H).

**Ejemplo 7JJ: ((*R*)-6-(4-(2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona**

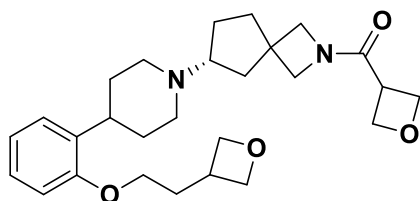


A una solución de EtOH (1 ml) de ((*R*)-6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (Intermediario 19A, 20 mg, 0,054 mmol) y carbonato de potasio (14,92 mg, 0,108 mmol) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 2,2-difluoroetilo (15,3 mg, 0,065 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 72 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 40-55% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (11,7 mg, 0,027 mmol).

LCMS: Tr: 2,15 min (Método de LCMS 4) MS m/z 435,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,05 - 6,91 (m, 2H), 6,22 (tt, J = 55,0, 3,7 Hz, 1H), 4,84 - 4,76 (m, 4H), 4,25 (m, 2H), 4,08 - 3,80 (m, 5H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,27 - 2,09 (m, 3H), 2,06 - 1,69 (m, 8H), 1,67 - 1,52 (m, 1H).

**Ejemplo 7KK: (R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(2-(oxetan-3-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**

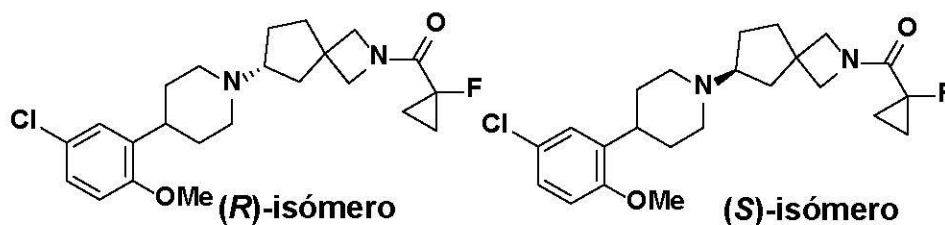


A una solución de EtOH (1 ml) de ((R)-(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona) (Intermediario 19A, 20 mg, 0,054 mmol) y carbonato de potasio (14,92 mg, 0,108 mmol) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(oxetan-3-il)etilo (16,6 mg, 0,065 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 48 hs. La mezcla cruda se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x20 ml). Los orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 25-40% MeCN/H<sub>2</sub>O (5 mM NH<sub>4</sub>OH)) para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (11,7 mg, 0,027 mmol).

LCMS: Tr: 2,13 min (Método de LCMS 4) MS m/z 455,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,24 - 7,10 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 4H), 4,07 - 3,78 (m, 10H), 3,72 (dd, J = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 3,00 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,07 - 1,68 (m, 9H), 1,67 - 1,51 (m, 1H).

**Ejemplo 8A: (S)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (R)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona y Ejemplo 8B: (S)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (R)-(6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona**



Se disolvió ácido 1-fluorociclopropanocarboxílico (114 mg, 1,098 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió HATU (417 mg, 1,098 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 20 min. Se disolvió 6-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18B, 407 mg, 0,998 mmol), en DCM (10 ml) y se enfrió hasta 0°C y se añadió DIPEA (387 mg, 2,99 mmol) y la solución se concentró. El residuo luego se disolvió en DMF (4 ml) y se añadió a la solución de DMF inicial. La reacción se agitó durante 2 hs y luego se inactivó con agua (50 ml). La capa ac se extrajo con EtOAc (2x50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM y los dos enantiómeros luego se separaron por medio de cromatografía quiral (columna IC 2x25 cm, 60 ml/min, 30% MeOH/CO<sub>2</sub>) para proporcionar el enantiómero de elución más rápida del Ejemplo 8A (52 mg, 0,117 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento del Ejemplo 8B (52 mg, 0,117 mmol).

#### Ejemplo 8A

CFS: Tr: 3,52 min (ID 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min)

LCMS: Tr: 1,36 min (Método de LCMS 3) MS m/z 421,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,22 - 7,09 (m, 2H), 6,99 - 6,85 (m, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,16 (c, J = 10,5 Hz, 2H), 2,08 - 1,50 (m, 9H), 1,35 - 1,20 (m, 4H).

#### Ejemplo 8B

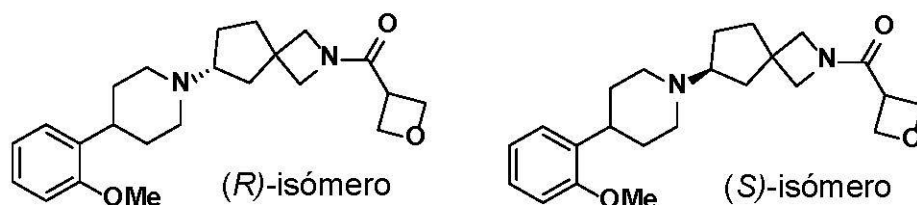
CFS: Tr: 3,81 min (ID 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min)

LCMS: Tr: 1,36 min (Método de LCMS 3) MS m/z 421,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,22 - 7,09 (m, 2H), 6,99 - 6,85 (m, 1H), 4,49 - 4,26 (m, 2H), 4,05 - 3,86 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 2,98 (tt, J = 12,1, 3,8 Hz, 1H), 2,72 (d, J =

9,2 Hz, 1H), 2,27 (dt,  $J = 12,8, 6,4$  Hz, 1H), 2,16 (c,  $J = 10,5$  Hz, 2H), 2,08 - 1,50 (m, 9H), 1,35 - 1,20 (m, 4H).

**Ejemplo 8C:** (S)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona o (R)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona y **Ejemplo 8D:** (S)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona o (R)-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona



6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18C, 490 mg, 1,63 mmol), ácido oxetan-3-carboxílico (183 mg, 1,79 mmol), DIPEA (632 mg, 4,89 mmol) y TBTU (786 mg, 2,45 mmol) se hicieron reaccionar de una manera similar al Ejemplo 8A. Los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral (OJ-H, 2x25 cm, 10% MeOH (0,1% DEA)/CO<sub>2</sub>, 75 ml/min). En el Ejemplo 8C, el enantiómero de elución más rápida se aisló como un sólido blanco (89 mg, 1,63 mmol) y en el Ejemplo 8D, el enantiómero de elución más lenta también se aisló como un sólido blanco (89 mg, 1,63 mmol).

#### Ejemplo 8C

CFS: Tr: 3,40 min (Chiralpak® IB 4,6x100 mm, 5 uM, 5-55% 1:1 MeOH/IPA (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub> 5 ml/min)

LCMS: Tr: 0,91 min (Método de LCMS 3), MS  $m/z$  385,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,14 - 7,21 (m, 2H) 6,87 - 6,96 (m, 2H) 4,76 - 4,83 (m, 4H) 3,83 - 4,07 (m, 5H) 3,83 (s, 3H) 3,12 - 3,21 (m, 2H) 2,95 - 3,05 (m, 1H) 2,67 - 2,78 (m, 1H) 2,10 - 2,28 (m, 3H) 1,87 - 2,06 (m, 3H) 1,73 - 1,87 (m, 5H) 1,53 - 1,67 (m, 1H).

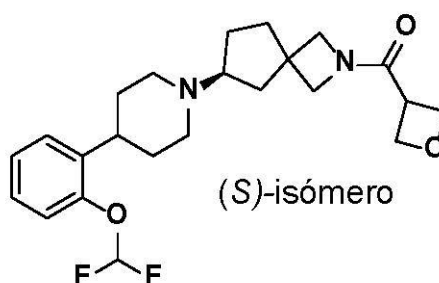
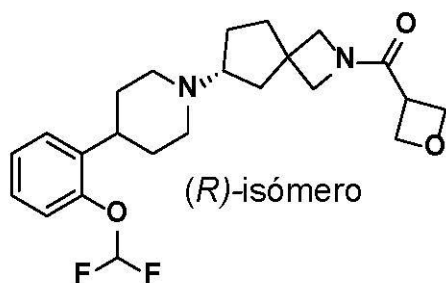
#### Ejemplo 8D

CFS: Tr: 3,55 min (Chiralpak® IB 4,6x100 mm, 5 uM, 5-55% 1:1 MeOH/IPA (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub> 5 ml/min)

LCMS: Tr: 0,92 min (Método de LCMS 3), MS  $m/z$  385,4 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,14 - 7,21 (m, 2H) 6,87 - 6,96 (m, 2H) 4,77 - 4,83 (m, 4H) 3,83 - 4,07 (m, 5H) 3,83 (s, 3H) 3,11 - 3,21 (m, 2H) 2,94 - 3,05 (m, 1H) 2,67 - 2,77 (m, 1H) 2,10 - 2,26 (m, 3H) 1,86 - 2,07 (m, 3H) 1,71 - 1,86 (m, 5H) 1,54 - 1,67 (m, 1H).

**Ejemplo 8E:** (S)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona o sal de citrato de (R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona y **Ejemplo 8F:** (S)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona o sal de citrato de (R)-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona



6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 17D, 763 mg, 2,27 mmol), ácido oxetan-3-carboxílico (255 mg, 2,50 mmol), DIPEA (879 mg, 6,80 mmol) y TBTU (1092 mg, 3,40 mmol) se hicieron reaccionar de una manera similar al Ejemplo 8A. Los enantiómeros se separaron por medio de CFS (Chiralpak® IG 21x250 mm, 5  $\mu\text{M}$ , 40%  $\text{MeOH}/\text{CO}_2$ , 80 g/min) para generar el Ejemplo 8E de elución más rápida (82 mg, 0,195 mmol) y el Ejemplo 8F de elución más lenta (81 mg, 0,193 mmol). Cada compuesto se disolvió individualmente en  $\text{MeOH}$  (1 ml) y se añadió 0,5 M ácido cítrico (0,385 ml, 0,193 ml). Las muestras luego se liofilizaron para generar los dos ejemplos como sales de citrato

**Ejemplo 8E**

CFS: Tr: 3,89 min (Chiralpak® IG 4,6x100 mm, 5  $\mu\text{M}$ , 5-55%  $\text{MeOH}$  (10 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$ , 5 ml/min)

LCMS: Tr: 1,05 min (Método de LCMS 1), MS  $m/z$  421,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,38 (m, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 4H), 4,19 - 3,78 (m, 5H), 3,63 (d, 3H), 3,17 - 2,96 (m, 2H), 2,92 - 2,68 (m, 4H), 2,44 (m, 1H), 2,28 - 1,83 (m, 9H). Un protón está oscurecido por el pico de solvente.

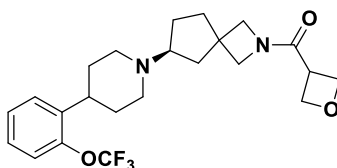
## Ejemplo 8F

CFS: Tr: 4,92 min (Chiralpak® IG 4,6x100 mm, 5  $\mu$ M, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min)

LCMS: Tr: 2,10 min (Método de LCMS 2), MS m/z 421,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,46 - 7,32 (m, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 4,78 (d, 4H), 4,26 - 3,75 (m, 5H), 3,63 (d, 3H), 3,07 (s, 2H), 2,91 - 2,68 (m, 4H), 2,53 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 1,78 (m, 9H). Un protón está oscurecido por el pico de solvente.

**Ejemplo 8G: (S)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**



Se disolvió ácido oxetan-3-carboxílico (1,451 g, 14,21 mmol) en DMF (40 ml) y se añadió TBTU (4,56 g, 14,21 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 20 minutos. Luego, se agregaron a la reacción 6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18A, 3,65 g, 9,47 mmol) y DIPEA (6,62 ml, 37,9 mmol) disueltos en DCM (30 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 horas. El solvente luego se concentró y el crudo se purificó por medio de FCC (0-5% MeOH (1% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH)/DCM) para producir material racémico (2,0 g, 4,56 mmol). Este procedimiento luego se repitió en un segundo lote de 6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18A, 3,65 g, 9,47 mmol) para producir un segundo lote de producto racémico purificado (2,0 g, 4,56 mmol). Los cuatro gramos combinados de producto racémico se purificaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® IG 21x250 mm, 5  $\mu$ M, 40% MeOH/CO<sub>2</sub>, 80 g/min) para producir el Pico 1 (1,079 g, 2,44 mmol) y el Pico 2 (1,129 g, 2,55 mmol) de los dos enantiómeros. La comparación del tiempo de retención del enantiómero de funcionamiento más rápido (Tr=2,22 min Chiralpak® IG-3 3x100 mm, 3  $\mu$ M, 5-55% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min) y del Ejemplo 12A (Tr=2,22 min Chiralpak® IG-3 3x100 mm, 3  $\mu$ M, 5-55% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min) mostró que ellos eran equivalentes. Por consiguiente, el enantiómero de funcionamiento más lento del Ejemplo 8G (Tr=2,65 min Chiralpak® IG-3 3x100 mm, 3  $\mu$ M, 5-55% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min) es el enantiómero (S).

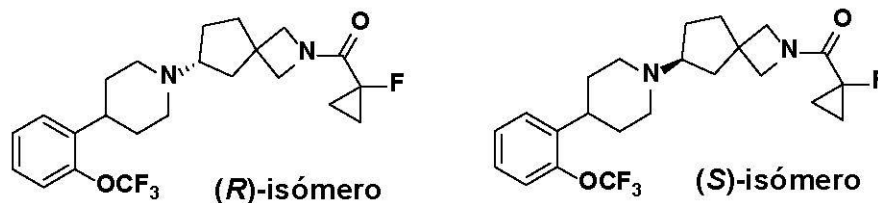
## Ejemplo 8G

CFS: Tr: 2,65 min (Chiralpak® IG-3 3x100 mm, 3  $\mu$ M, 5-55% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min).

LCMS: Tr: 2,37 min (Método de LCMS 4), MS m/z 439,6 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 3H), 4,84 - 4,75 (m, 4H), 4,10 - 3,80 (m, 5H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,73 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 2,28 - 2,10 (m, 3H), 2,07 - 1,86 (m, 3H), 1,79 (ddd, J = 15,6, 9,3, 4,3 Hz, 5H), 1,68 - 1,53 (m, 1H).

**Ejemplo 9A:** (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona y **Ejemplo 9B:** (R)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona



2-(1-fluorociclopropanocarbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 280 mg, 1,326 mmol) y 4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidina (Intermediario 16A, 364 mg, 1,484 mmol) se disolvieron en DCM (7 ml) y se añadió AcOH (0,15 ml, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó NaBH(OAc)<sub>3</sub> (421 mg, 1,988 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó a través de FCC (0-100% EtOAc/heptanos; 0-25% MeOH/EtOAc; luego 100% MeOH) y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® IC 21x250 mm, 25% MeOH c/10 mM NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 80 g/min). El enantiómero de elución más rápida proporcionó el Ejemplo 9A (80 mg, 0,181 mmol) como un aceite y el enantiómero de elución más lenta proporcionó el Ejemplo 9B (80 mg, 0,181 mmol), también como un aceite.

## Ejemplo 9A

CFS TR: 2,55 min (ChiralPak<sup>®</sup> IC 4,6x100 mm, 5-55% MeOH c/10 mM NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 5 ml/min).

LCMS: TR: 2,88 min (Método de LCMS 3) MS m/z 441,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (d, J=6,85 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 4,44-4,21 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 3,02-2,88 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 1H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,15-1,95 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,80 (s, 5H), 1,37 (m, 2H), 1,29-1,08 (m, 4H).

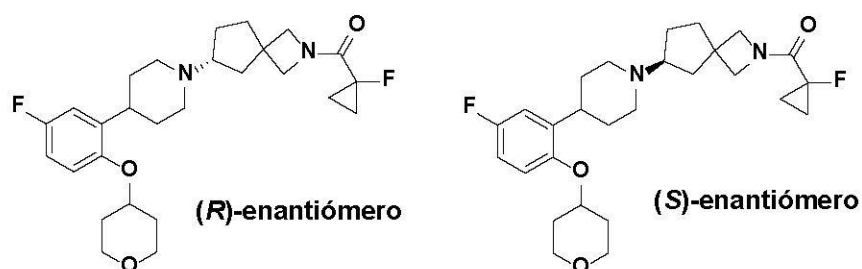
## Ejemplo 9B

CFS TR: 2,78 min (ChiralPak<sup>®</sup> IC 4,6x100 mm, 5-55% MeOH c/10 mM NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 5 ml/min).

LCMS: TR: 2,87 min (Método de LCMS 3) MS m/z 441,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 3H), 4,41 – 4,20 (m, 2H), 4,05 – 3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,11 (s, 2H), 2,93 (s, 1H), 2,63 (s, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,14 – 1,85 (m, 5H), 1,79 (s, 5H), 1,35 (m, 2H), 1,30 – 1,11 (m, 3H).

**Ejemplo 9C: (R)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona y Ejemplo 9D: (R)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona**



A una solución de clorhidrato de 4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidina (Intermediario 16F, 200 mg, 0,716 mmol) en DCE (2 ml) se le añadió DIPEA (246 mg, 1,90 mmol) y 2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 200 mg, 0,947 mmol) seguido por tamices moleculares de 4Å (200 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (671 mg, 3,17 mmol) a TA y se agitó durante 16 hs. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se lavó con solución

saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x5 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron por medio de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge C<sub>18</sub> 25x150 mm, 10 μM, 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O, 25 ml/min). Los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral Chiralpak® IC 30x250 mm, 30% EtOH c/0,1% NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 34 ml/min) para producir el pico 1 como Ejemplo 9C (51 mg, 0,11 mmol) y el pico 2 como Ejemplo 9D (52 mg, 0,11 mmol).

#### Ejemplo 9C

CFS TR: 1,53 min (ChiralPak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH c/0,05% DEA/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: TR: 1,08 min (Método de LCMS 6) MS m/z 475,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 4,54 - 4,51 (m, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 3,99 - 3,88 (m, 4H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 1H), 2,77 - 2,73 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,04 - 2,00 (m, 5H), 1,83 - 1,60 (m, 8H), 1,28 - 1,23 (m, 4H).

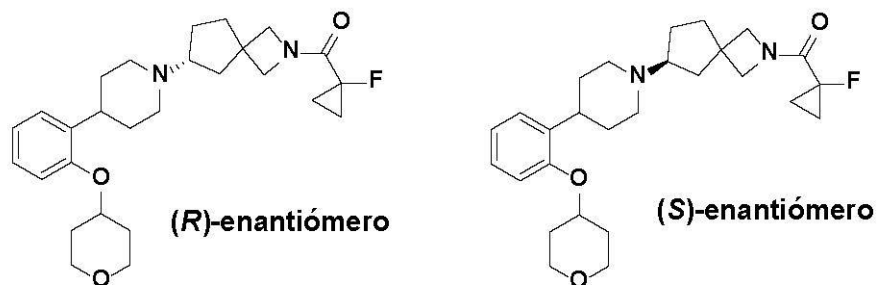
#### Ejemplo 9D

CFS TR: 1,67 min (ChiralPak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH c/0,05% DEA/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: TR: 1,08 min (Método de LCMS 6) MS m/z 475,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,97 - 6,91 (m, 2H), 6,87 - 6,85 (m, 1H), 4,44 - 4,41 (m, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 4H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,09 - 3,06 (m, 2H), 2,96 - 2,90 (m, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,17 - 2,16 (m, 3H), 2,07 - 1,46 (m, 13H), 1,18 - 1,34 (m, 4H).

**Ejemplo 9E:** (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona y **Ejemplo 9F:** (*R*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o (*S*)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona



A una solución de clorhidrato de 4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidina (Intermediario 16G, 150 mg, 0,503 mmol) en DCE (1,5 ml) se le añadió DIPEA (195 mg, 1,512 mmol) y 2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 127 mg, 0,604 mmol) seguido por tamices moleculares de 4Å (150 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (534 mg, 2,52 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 hs a 25°C y luego ésta se diluyó con DCM (5 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x5 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo luego se purificó por medio de Prep-HPLC (XBridge C<sub>18</sub> 25x150 mm, 10 µM, 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O, 25 ml/min) y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AD 30x250 mm, 30% EtOH c/0,1% NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 35 ml/min) para producir el pico inicial como Ejemplo 9E (33 mg, 0,076 mmol) y el pico posterior como Ejemplo 9F (35 mg, 0,076 mmol).

#### Ejemplo 9E

CFS TR: 1,52 min (ChiralPak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH c/0,05% DEA/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: TR: 1,05 min (Método de LCMS 6) MS m/z 457,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,14 - 6,99 (m, 2H), 6,92 - 6,73 (m, 2H), 4,51 - 4,49 (m, 2H), 4,39 - 4,12 (m, 2H), 3,99 - 3,72 (m, 4H), 3,54 - 3,52 (m, 2H), 3,09 - 3,06 (m, 2H), 2,97 - 2,90 (m, 1H), 2,72 - 2,53 (m, 1H), 2,19 - 2,15 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 4H), 1,78 - 1,60 (m, 7H), 1,55 - 1,44 (m, 1H), 1,19 - 1,12 (m, 4H),

#### Ejemplo 9F

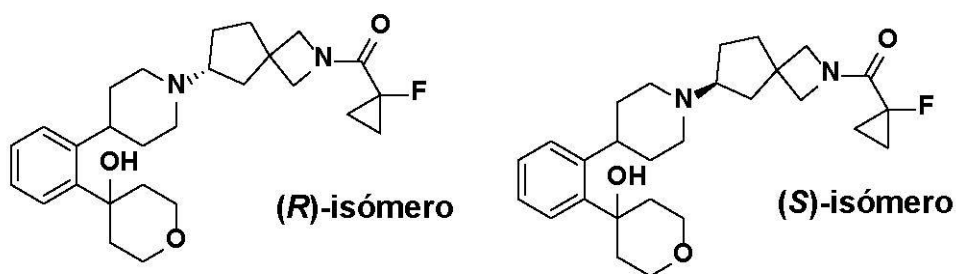
CFS TR: 1,70 min (ChiralPak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH c/0,05% DEA/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: TR: 1,05 min (Método de LCMS 6) MS m/z 457,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,25 - 7,11 (m, 2H), 7,02 - 6,88 (m, 2H), 4,63 - 4,60 (m, 2H), 4,47 - 4,29 (m, 2H), 4,06 - 3,86 (m, 4H), 3,66 - 3,64 (m, 2H), 3,21 - 3,18 (m, 2H), 3,10 - 3,02 (m, 1H),

2,80 - 2,67 (m, 1H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 4H), 1,90 - 1,71 (m, 7H), 1,68 - 1,55 (m, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 4H).

**Ejemplo 9G:** *(R)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o *(S)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona y **Ejemplo 9H:** *(R)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona o *(S)*-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona



A una solución de clorhidrato de 4-(2-(piperidin-4-il)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (Intermediario 16H, 600 mg, 2,01 mmol) en DCE (6 ml) fue 2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 234 mg, 1,11 mmol) seguido por tamices moleculares de 4Å (600 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1,17 g, 5,53 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 hs a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml), se filtró y la torta del filtro se lavó con DCM (2x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-50% MeOH/DCM) y los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AS-H 30x250 mm, 25% MeOH c/0,1% NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 50 g/min) para proporcionar el Ejemplo 9G (37,54 mg, 0,08 mmol), el enantiómero de funcionamiento más rápido, como un sólido blanquecino y el Ejemplo 9H (52,4 mg, 0,11 mmol), el enantiómero de funcionamiento más lento, como un sólido blanco.

**Ejemplo 9G**

CFS: Tr: 1,455 min (Chiralpak® IC-3 4,6x50 mm, 40% MeOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,945 min (Método de LCMS 6) MS m/z 457,4 [M+H]<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 4,46 - 4,27 (m, 2H), 4,06 - 3,74 (m, 7H), 3,20 - 3,17 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 1H), 2,31 - 2,13 (m, 5H), 2,06 - 1,97 (m, 3H), 1,96 - 1,76 (m, 7H), 1,66 - 1,61 (m, 1H), 1,29 - 1,23 (m, 4H).

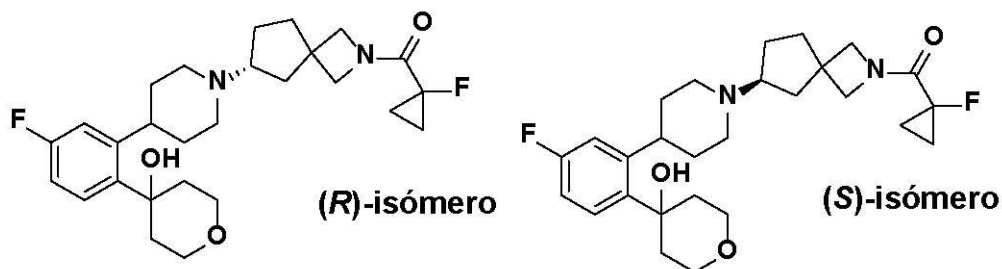
Ejemplo 9H

CFS: Tr: 2,001 min (Chiralpak<sup>®</sup> IC-3 4,6x50 mm, 40% MeOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,939 min (Método de LCMS 6) MS  $m/z$  457,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42 - 7,36 (m, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,17 - 7,12 (m, 1H), 4,45 - 4,28 (m, 2H), 4,06 - 3,75 (m, 7H), 3,25 - 3,22 (m, 2H), 2,88 - 2,84 (m, 1H), 2,33 - 2,15 (m, 5H), 2,07 - 1,86 (m, 10H), 1,71 - 1,62 (m, 1H), 1,29 - 1,22 (m, 4H).

**Ejemplo 9I:** (*R*)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (*S*)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona y **Ejemplo 9J:** (*R*)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (*S*)-(6-(4-(5-fluoro-2-(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona



A una solución de clorhidrato de 4-(4-fluoro-2-(piperidin-4-il)fenil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (Intermediario 16I, 300 mg, 0,949 mmol) en DCE (3 ml) se le añadió 2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 340 mg, 1,61 mmol) seguido por tamices moleculares de 4Å (300 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1133 mg, 5,35 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 hs a 25°C y luego ésta se diluyó con DCM (10 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por medio de HPLC preparativa

(XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 25 ml/min), y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AD-H 30x250 mm, 30% EtOH c/0,1% NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 60 g/min). El enantiómero de funcionamiento más rápido se aisló como Ejemplo 9I (23 mg, 0,49 mmol) como una goma marrón y el enantiómero de funcionamiento más lento se aisló como Ejemplo 9J (27 mg, 0,56 mmol) como una goma marrón.

#### Ejemplo 9I

CFS: Tr: 1,406 min (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,949 min (Método de LCMS 6) MS m/z 475,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45 - 7,41 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 1H), 4,51 - 4,27 (m, 2H), 4,08 - 3,89 (m, 4H), 3,88 - 3,75 (m, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 2,95 - 2,67 (m, 1H), 2,34 - 2,12 (m, 5H), 2,08 - 1,79 (m, 10H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,32 - 1,24 (m, 4H).

#### Ejemplo 9J

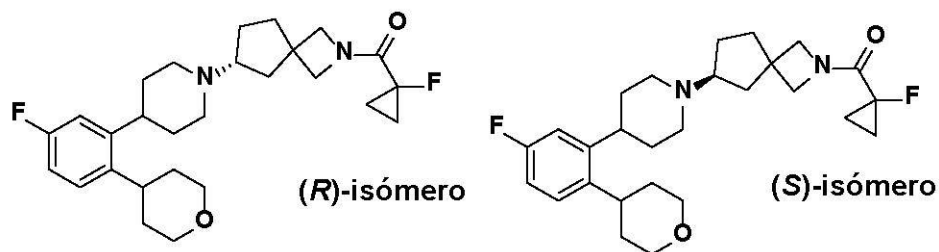
CFS: Tr: 1,490 min (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,950 min (Método de LCMS 6) MS m/z 475,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45 - 7,43 (m, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 1H), 6,94 - 6,81 (m, 1H), 4,50 - 4,24 (m, 2H), 4,11 - 3,71 (m, 7H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,92 - 2,71 (m, 1H), 2,36 - 2,10 (m, 5H), 2,09 - 1,78 (m, 10H), 1,71 - 1,55 (m, 1H), 1,32 - 1,24 (m, 4H).

**Ejemplo 9K:** (R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona y

**Ejemplo 9L:** (R)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona



A una solución de trifluoroacetato de 4-(5-fluoro-2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)fenil)piperidina (Intermediario 16J, 250 mg, 0,693 mmol) en DCE (3,0 ml) se le añadió DIPEA (459 mg, 3,55 mmol) y 2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 150 mg, 0,71 mmol) seguido por tamices moleculares de 4Å (150 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (753 mg, 3,55 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 hs a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se filtró, la torta del filtro se lavó con DCM (2x10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 25 ml/min) y además, por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>OH) 25 ml/min), y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AD-H 30x250 mm, 30% EtOH c/0,1% NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 60 g/min) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 9K (44,46 mg, 0,097 mmol) como un sólido blanco y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 9L (59,97 mg, 0,130 mmol) como un sólido blanco.

#### Ejemplo 9K

CFS: Tr: 1,310 min (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,006 min (Método de LCMS 6) MS m/z 459,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 2H), 4,32 - 4,31 (m, 2H), 4,05 - 4,02 (m, 4H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,88 - 3,56 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 1H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 3H), 1,84 - 1,80 (m, 3H), 1,80 - 1,79 (m, 7H), 1,64 - 1,60 (m, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 4H).

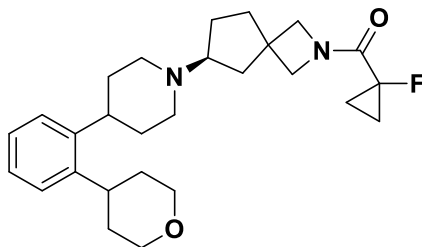
#### Ejemplo 9L

CFS: Tr: 1,418 min (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,003 min (Método de LCMS 6) MS m/z 459,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29 - 7,25 (m, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 2H), 4,45 - 4,32 (m, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 4H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 3,01 - 2,92 (m, 1H), 2,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,31 - 2,28 (m, 3H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 7H), 1,69 - 1,58 (m, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 4H).

**Ejemplo 9M: (S)-(1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona**



A una solución de clorhidrato de 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidina (Intermediario 16N, 150 mg, 0,539 mmol) en DCE (1,5 ml) se le añadió DIPEA (205 mg, 1,59 mmol) y 2-(1-fluorociclopropan-1-carbonil)-2-azaspiro[3,4]octan-6-ona (Intermediario 2C, 112 mg, 0,53 mmol) seguido por tamices moleculares de 4Å (150 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (562 mg, 2,65 mmol) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 hs a 25°C. La mezcla de reacción luego se diluyó con DCM (5 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (2x5 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)), y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH c/0,05% DEA/CO<sub>2</sub> 3 ml/min). La comparación del tiempo de retención del enantiómero de funcionamiento más lento (Tr: 3,55 min Chiralpak® IC-3 3x100 mm, 3 µM 5-55% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min) y del Ejemplo 6E (Tr: 3,55 min Chiralpak® IC-3 3x100 mm, 3 µM 5-55% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min) mostró que ellos eran equivalentes. En base a ello, el enantiómero de funcionamiento más rápido es el (50 mg, 0,11 mmol) es el compuesto del título.

#### Ejemplo 9M

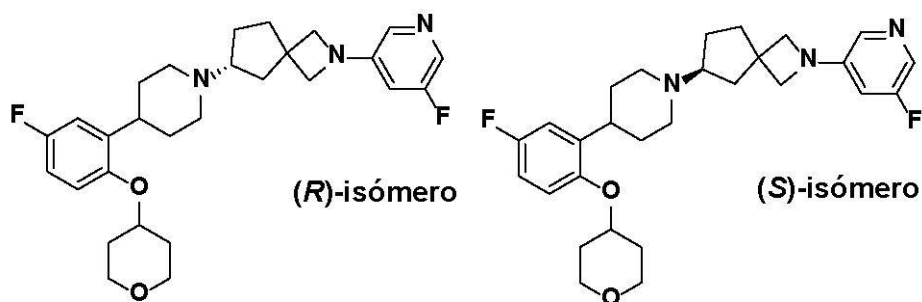
CFS: Tr: 3,27 min (Chiralpak® IC-3 3x100 mm, 3 µM 5-55% MeOH (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min)

LCMS: Tr: 0,989 min (Método de LCMS 6) MS m/z 441,5 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 2H), 4,47 - 4,27 (m, 2H), 4,11 - 3,87 (m, 4H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 2,82 - 2,69 (m, 1H), 2,31 - 2,15 (m, 3H), 2,05 - 1,73 (m, 10H), 1,70 - 1,55 (m, 3H), 1,31 - 1,21 (m, 4H)

**Ejemplo 10A:** (R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano y **Ejemplo 10B:** (R)-

**6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(5-fluoropiridin-3-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



A una solución de 6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18G, 400 mg, 1,07 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió 3-bromo-5-fluoropiridina (420 mg, 2,39 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,56 g, 4,78 mmol) y RuPhos Pd G2 (124 mg, 0,16 mmol) a 25°C y luego  $\text{N}_2$  se insufló dentro del vial durante 1 minuto. La reacción se agitó a 120°C durante 2 hs. La mezcla de reacción se inactivó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3x5 ml), se lavó con solución de saturación de NaCl (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por medio de FCC (0-50% MeOH/DCM) y se purificó además por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )). Los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AD 30x250 mm, 50% EtOH c/0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CO}_2$  70 g/min) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 10A (58,95 mg, 0,12 mmol) como un sólido amarillo y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 10B (61,56 mg, 0,13 mmol) como un sólido amarillo.

**Ejemplo 10A**

CFS: Tr: 2,111 min (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/ $\text{CO}_2$  3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,132 min (Método de LCMS 6) MS m/z 484,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,72 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,58 - 7,57 (m, 1H), 6,96 - 6,94 (m, 2H), 6,93 - 6,91 (m, 1H), 6,85 - 6,63 (m, 1H), 4,53 - 4,49 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 4H), 3,81 - 3,75 (m, 2H), 3,59 - 3,18 (m, 2H), 3,18 (t,  $J = 9,8$  Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,75 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,08 - 1,92 (m, 5H), 1,91 - 1,79 (m, 3H), 1,74 - 1,67 (m, 5H)

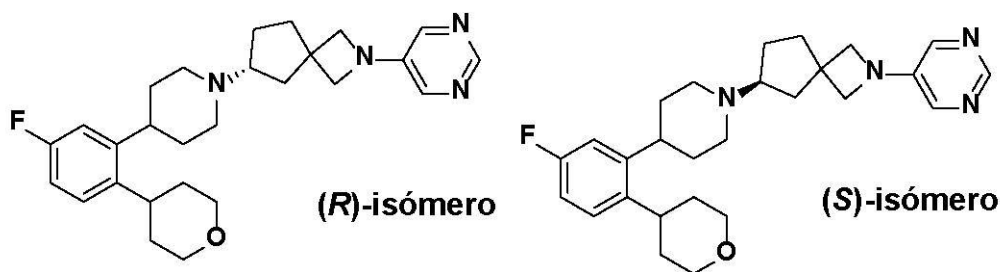
## Ejemplo 10B

CFS: Tr: 2,146 min (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,155 min (Método de LCMS 6) MS m/z 484,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,67 - 6,64 (m, 1H), 4,53 - 4,52 (m, 1H), 3,93 - 3,91 (m, 4H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,62 - 3,19 (m, 2H), 3,16 - 3,13 (m, 2H), 3,12 - 2,97 (m, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,29 - 2,04 (m, 1H), 2,17 (d, *J* = 9,8 Hz, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 5H), 1,89 - 1,78 (m, 3H), 1,75 - 1,69 (m, 5H).

**Ejemplo 10C: (R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano y Ejemplo 10D: (R)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



A la solución de 6-(4-(5-fluoro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18E, 400 mg, 1,075 mmol) en tolueno (4 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 g, 4,28 mmol), 5-bromopirimidina (853 mg, 5,37 mmol) y RuPhos Pd G2 (78 mg, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 hs a 110°C bajo N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción luego se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 ml), y se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por medio de FCC (0-30% MeOH/DCM) y el material se purificó además por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)). Los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AS 30x250 mm, 30% IPA c/0,1% NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 60 g/min) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 10C (89,77 mg, 0,078

mmol) como un sólido blanco y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 10D (94,67 mg, 0,210 mmol) como un sólido blanco.

#### Ejemplo 10C

CFS: Tr: 2,013 min (Chiralpak<sup>®</sup> AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,989 min (Método de LCMS 6) MS m/z 451,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 1H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,94 - 3,92 (m, 2H), 3,87 - 3,85 (m, 2H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,84 - 2,72 (m, 1H), 2,34 - 2,18 (m, 3H), 2,09 - 1,95 (m, 3H), 1,87 - 1,75 (m, 7H), 1,64 - 1,61 (m, 3H).

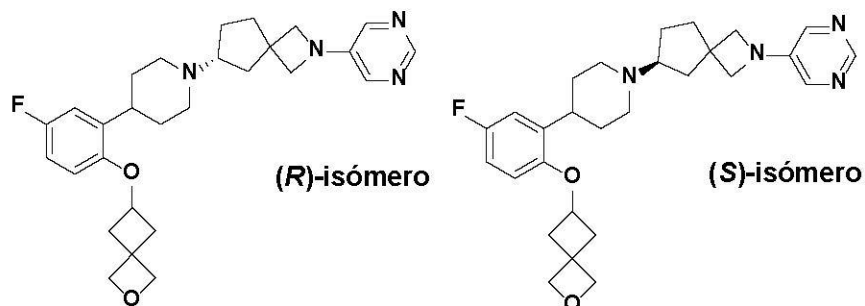
#### Ejemplo 10D

CFS: Tr: 1,902 min (Chiralpak<sup>®</sup> AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,993 min (Método de LCMS 6) MS m/z 451,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 1H), 7,00 - 6,96 (m, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 1H), 4,05 - 4,02 (m, 2H), 3,96 - 3,90 (m, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,22 - 3,17 (m, 2H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,34 - 2,19 (m, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 7H), 1,64 - 1,61 (m, 3H).

**Ejemplo 10E: (R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano y Ejemplo 10F: (R)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano**



A una solución de 6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18F, 100 mg, 0,209 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadió 5-bromopirimidina (198 mg, 1,25 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (407 mg, 1,25 mmol) y RuPhos Pd G2 (23 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 hs a 110°C bajo N<sub>2</sub> y la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (3 ml), y luego se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron y el crudo se purificó por medio de FCC (0-20% MeOH/DCM). El material se purificó además por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/H<sub>2</sub>O (0,05% mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AS 30x250 mm, 35% IPA c/0,1% NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub> 60 g/min) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 10E (3,45 mg, 0,007 mmol) como una goma marrón y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 10F (6,94 mg, 0,014 mmol) como una goma marrón.

#### Ejemplo 10E

CFS: Tr: 1,674 min (Chiralpak® AS-3 4,6x50 mm, 5-40% IPA (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,014 min (Método de LCMS 6) MS m/z 479,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 1H), 6,75 - 6,72 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,59 - 4,52 (m, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,86 - 2,75 (m, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 3H), 1,88 - 1,81 (m, 3H), 1,77 - 1,62 (m, 3H)

#### Ejemplo 10F

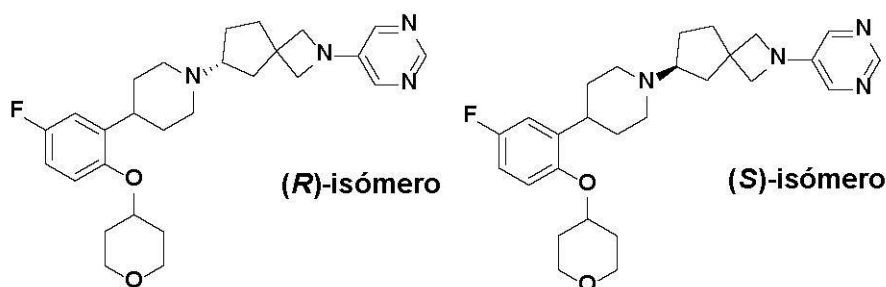
CFS: Tr: 1,842 min (Chiralpak® AS-3 4,6x50 mm, 5-40% IPA (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,028 min (Método de LCMS 6) MS m/z 479,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 6,95 - 6,92 (m, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,57 - 4,54 (m, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 2H), 3,23 - 3,15 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,86 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,71 (m, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 3H), 1,87 - 1,81 (m, 3H), 1,76 - 1,61 (m, 3H).

**Ejemplo 10G:** (R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano y **Ejemplo 10H:** (R)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-

azaspiro[3,4]octano o (S)-6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(pirimidin-5-il)-2-azaspiro[3,4]octano



A una solución de 6-(4-(5-fluoro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18G, 150 mg, 0,386 mmol) en tolueno (1,5 ml) se le añadió  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (629 mg, 1,93 mmol), 5-bromopirimidina (184 mg, 1,16 mmol) y RuPhos Pd G2 (30 mg, 0,039 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 hs a 120°C bajo  $\text{N}_2$  y luego la mezcla de reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (3 ml), y se extrajo con EtOAc (3x5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, se concentraron y se purificaron por medio de TLC prep (DCM: MeOH: 10:1 c/0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ). El material se purificó además por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )), y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (Chiralpak® AS 30x250 mm, 30% IPA c/0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CO}_2$  60 g/min) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 10G (19,8 mg, 0,042 mmol) como un sólido amarillo y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 10H (22,15 mg, 0,047 mmol) como una goma amarilla.

#### Ejemplo 10G

CFS: Tr: 1,639 min (Chiralpak® AS-3 4,6x50 mm, 5-40% IPA (0,05% DEA)/ $\text{CO}_2$  3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,057 min (Método de LCMS 6) MS m/z 467,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 6,92- 6,86 (m, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 3,96 - 3,91 (m, 4H), 3,86 - 3,85(m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,26 - 3,24 (m, 2H), 3,09- 3,03 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 3H), 2,29 - 2,00 (m, 5H), 1,88 - 1,87 (m, 3H), 1,75 - 1,60 (m, 5H)

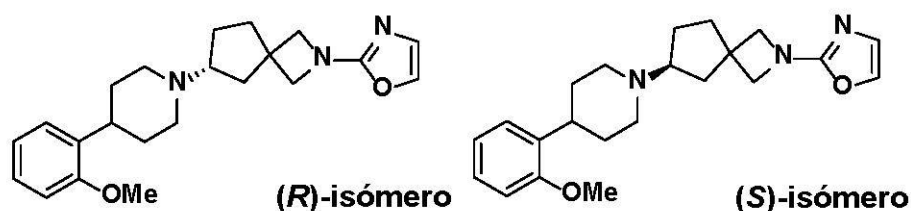
#### Ejemplo 10H

CFS: Tr: 1,752 min (Chiralpak® AS-3 4,6x50 mm, 5-40% IPA (0,05% DEA)/ $\text{CO}_2$  3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,867 min (Método de LCMS 6) MS m/z 467,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 6,87 - 6,86 (m, 1H), 4,55 - 4,51 (m, 1H), 3,96 - 3,94 (m, 4H), 3,92 - 3,90 (m, 2H), 3,63 - 3,57 (m, 2H), 3,21 - 3,19 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 1H), 2,80 - 2,76 (m, 1H), 2,34 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,05 - 1,84 (m, 8H), 1,75 - 1,62 (m, 5H).

**Ejemplo 10I: (S)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol o (R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol y Ejemplo 10J (S)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol o (R)-2-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol**



Se disolvieron 6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18C, 111 mg, 0,369 mmol), 2-bromooxazol (0,066 g, 0,443 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (21 mg, 0,037 mmol), xantphos (26 mg, 0,044 mmol), y  $\text{NaOtBu}$  (71 mg, 0,739 mmol) en dioxano (4 ml). La reacción se agitó durante 16 horas a  $75^\circ\text{C}$  y ésta luego se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por medio de FCC (0-25% MeOH (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/EtOAc) para proporcionar el compuesto racémico del título. Los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral (columna Chiralcel OD-H 21x250 mm, velocidad de flujo de 80 g/min, 35% IPA (10 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$ ). El enantiómero de funcionamiento más rápido se aisló como Ejemplo 10I (51 mg, 0,137 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento se aisló como Ejemplo 10J (42 mg, 0,111 mmol).

**Ejemplo 10I**

CFS: Tr: 3,57 min (Chiralcel<sup>®</sup> OD-H 4,6 x 100 mm, 5-55% IPA (10 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$ , 5 ml/min). LCMS: Tr: 0,93 min (Método de LCMS 3), MS  $m/z$  368,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,37 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,15 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 6,80 (d,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 4,08 - 3,88 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,70 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 2,27 (dd,  $J = 12,9, 7,3$  Hz, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,08 - 1,86 (m, 3H), 1,86 - 1,68 (m, 5H), 1,59 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H).

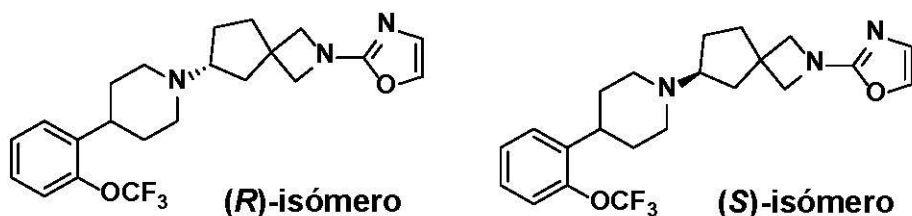
**Ejemplo 10J**

CFS: Tr: 4,18 min (Chiralcel<sup>®</sup> OD-H 4,6 x 100 mm, 5-55% IPA (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 0,89 min (Método de LCMS 3), MS m/z 368,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,37 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,80 (d,  $J$  = 1,4 Hz, 1H), 4,07 - 3,88 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,20 - 3,10 (m, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 2,27 (dd,  $J$  = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 2H), 2,08 - 1,88 (m, 3H), 1,85 - 1,67 (m, 5H), 1,67 - 1,48 (m, 1H).

**Ejemplo 10K:** (R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol o (S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol y **Ejemplo 10L:** (R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol o (S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)oxazol



Se añadió 6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18A, 166 mg, 0,468 mmol) a un vial seguido por una solución de 2-bromooxazol (83 mg, 0,562 mmol) en dioxano (4,7 ml) y esto se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron Pd(dba)<sub>2</sub> (26,9 mg, 0,047 mmol), xantphos (32,5 mg, 0,056 mmol) y NaOtBu (90 mg, 0,937 mmol) y ello se calentó hasta 75°C durante 16 hs. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se enjuagó con MeCN y EtOAc. El filtrado se evaporó y el residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM). El material racémico purificado luego se separó por medio de CFS quiral (columna Chiralpak<sup>®</sup> IG 21x250 mm, velocidad de flujo de 80 g/min, 18% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>). El enantiómero de funcionamiento más rápido se aisló como Ejemplo 10K (19 mg, 0,043 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento se aisló como Ejemplo 10L (19 mg, 0,043 mmol).

**Ejemplo 10K**

CFS: Tr: 2,55 min (Chiralpak<sup>®</sup> ID 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 2,88 min (Método de LCMS 4), MS m/z 422,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 3H), 6,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,06 - 3,88 (m, 4H), 3,18 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,81 - 2,66 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,09 - 1,89 (m, 3H), 1,79 (m, 5H), 1,67 - 1,51 (m, 1H).

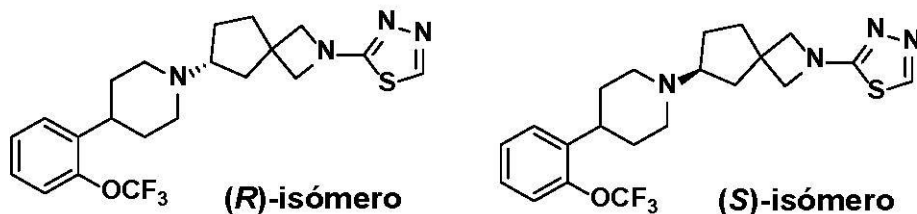
Ejemplo 10L

CFS: Tr: 2,69 min (Chiralpak<sup>®</sup> ID 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 2,84 min (Método de LCMS 4), MS m/z 422,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 4,08 - 3,89 (m, 4H), 3,18 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,97 (p, J = 8,5 Hz, 1H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,16 (s, 2H), 2,08 - 1,89 (m, 3H), 1,80 (m, 5H), 1,59 (m, 1H).

**Ejemplo 10M:** (R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol o (S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol y **Ejemplo 10N:** (R)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol o (S)-2-(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol



A la solución de 6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18A, 300 mg, 0,846 mmol) en 2% TPGS-750-M acuoso (1,5 ml) y THF (0,15 ml) se le añadió 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (140 mg, 0,846 mmol), seguido por K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (180 mg, 0,846 mmol). La mezcla se agitó bajo N<sub>2</sub> durante 16 hs y luego la reacción se extrajo con DCM. El DCM se concentró y el crudo se purificó por medio de FCC (0-7% MeOH/DCM). El material racémico luego se separó por medio de CFS quiral (columna Chiralpak<sup>®</sup> IG 21x250 mm, velocidad de flujo de 80 ml/min, 30% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>) para proporcionar el enantiómero de

funcionamiento más rápido como Ejemplo 10M (72 mg, 0,161 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 10N (78 mg, 0,174 mmol).

#### Ejemplo 10M

CFS: Tr: 3,15 min (Chiralpak® IG 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 1,27 min (Método de LCMS 3), MS m/z 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 3H), 4,02-3,84 (m, 4H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,87-2,72 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 3H), 1,92-1,78 (m, 2H), 1,78-1,60 (m, 5H), 1,57-1,42 (m, 1H).

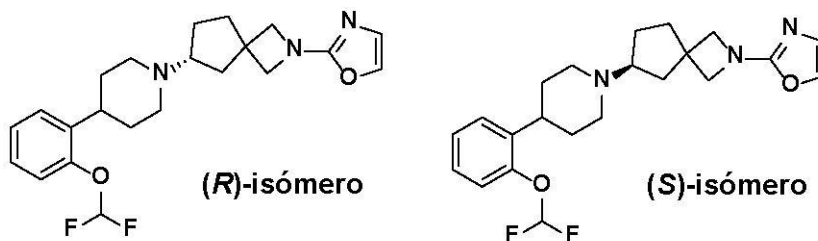
#### Ejemplo 10N

CFS: Tr: 3,46 min (Chiralpak® IG 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 1,28 min (Método de LCMS 3), MS m/z 439,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,78 (s, 1H), 7,53-7,44 (m, 1H), 7,41-7,26 (m, 3H), 4,04-3,84 (m, 4H), 3,11-2,96 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,15 (dd, J=12,7, 6,8 Hz, 1H), 2,05-1,78 (m, 5H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,58-1,41 (m, 1H).

**Ejemplo 10O: (R)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol o (S)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol y Ejemplo 10P: (R)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol o (S)-2-(6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-tiadiazol**



6-(4-(2-(difluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Ejemplo 18D, 120 mg, 0,357 mmol) se añadió a un vial seguido por una solución de 2-bromooxazol (63,3 mg, 0,428 mmol) en dioxano (3,5 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se agregaron Pd(dba)<sub>2</sub> (20,51 mg, 0,036 mmol), xantphos (24,77 mg, 0,043 mmol) y NaOtBu (68,6 mg, 0,713 mmol) y ello se calentó hasta 75°C. La reacción se agitó durante 16 hs y luego ésta se filtró, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-10% MeOH (10% NH<sub>4</sub>OH)/DCM para producir el producto racémico. Los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral

(columna Chiralpak<sup>®</sup> AD-H 21x250 mm, velocidad de flujo de 80 g/min, 20% MeOH (1% isopropilamina)/CO<sub>2</sub>) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 10O (13 mg, 0,03 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 10P (16 mg, 0,038 mmol).

#### Ejemplo 10O

CFS: Tr: 3,11 min (Chiralpak<sup>®</sup> IG 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 2,55 min (Método de LCMS 3), MS m/z 404,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 2H), 7,16 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 4H), 3,24 (s, 2H), 3,07 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,34 (dd, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 22,3 Hz, 2H), 2,17 - 1,92 (m, 3H), 1,92 - 1,77 (m, 6H), 1,73 - 1,58 (m, 1H).

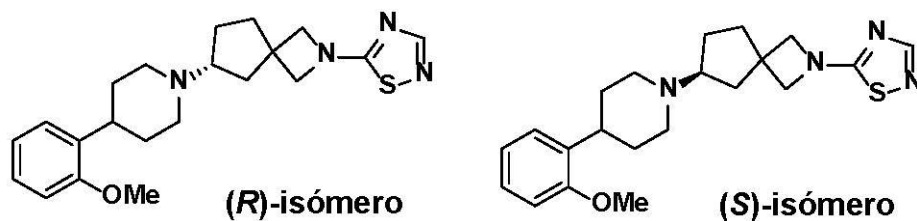
#### Ejemplo 10P

CFS: Tr: 3,40 min (Chiralpak<sup>®</sup> IG 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 5 ml/min).

LCMS: Tr: 2,52 min (Método de LCMS 3), MS m/z 404,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,00 - 3,75 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,94 (dt, J = 11,3, 6,7 Hz, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,21 (dd, J = 12,9, 7,5 Hz, 3H), 1,98 - 1,82 (m, 3H), 1,72 (m, 6H), 1,56 - 1,46 (m, 1H).

**Ejemplo 10Q:** (R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol o (S)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol y **Ejemplo 10R:** (R)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol o (S)-5-(6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,2,4-tiadiazol



Dentro de un vial se añadió 6-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18C, 0,055 g, 0,183 mmol) seguido por una solución de 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (0,036 g, 0,220 mmol) en dioxano (1,8 ml) y ello se colocó bajo nitrógeno. Se formó un precipitado blanco y diez minutos después, se añadió 5-bromo-1,2,4-tiadiazol adicional (0,018 g, 0,11 mmol)

en dioxano (0,5 ml) y la reacción se sonicó. La reacción se agitó durante 72 horas y luego ésta se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y EtOAc, se extrajo con EtOAc (2x), se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de FCC (0-15% MeOH (10%  $\text{NH}_4\text{OH}$ /EtOAc) para proporcionar el racemato purificado. Los enantiómeros luego se separaron por medio de CFS quiral (columna Chiralpak<sup>®</sup> AD-H 21x250 mm, velocidad de flujo de 80 g/min, 30% MeOH (1% isopropilamina)/ $\text{CO}_2$ ) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 10Q (9 mg, 0,023 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 10R (9 mg, 0,023 mmol).

#### Ejemplo 10Q

CFS: Tr: 3,14 min (Chiralpak<sup>®</sup> IG 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$ , 5 ml/min).

LCMS: Tr: 1,15 min (Método de LCMS 3), MS m/z 385,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 4,17 - 3,96 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 3,05 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,26 - 1,92 (m, 5H), 1,92 - 1,69 (m, 5H), 1,69 - 1,52 (m, 1H).

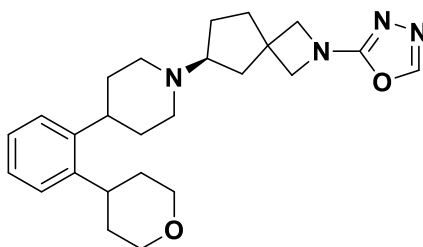
#### Ejemplo 10R

CFS: Tr: 3,60 min (Chiralpak<sup>®</sup> IG 4,6 x 100 mm, 5-55% MeOH (10 mM  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$ , 5 ml/min).

LCMS: Tr: 1,13 min (Método de LCMS 3), MS m/z 385,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 6,98 - 6,82 (m, 2H), 4,17 - 3,95 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,23 - 3,08 (m, 2H), 3,07 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,64 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,25 - 1,92 (m, 5H), 1,92 - 1,70 (m, 5H), 1,70 - 1,50 (m, 1H).

**Ejemplo 10T: (S)-2-(6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol**



A una solución de THF (7 ml) de 6-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 18H, 490 mg, 1,313 mmol) y 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (348 mg, 1,576 mmol) se enfriaron hasta 0°C y se añadió DIEA (0,55 ml, 3,15 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a TA y luego la mezcla de reacción se concentró al vacío

y se diluyó con DCM. El orgánico crudo se lavó con agua y salmuera luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (4 ml) y se añadió LiOH (331 mg, 7,88 mmol) en agua (3 ml). La reacción se agitó durante 16 h y luego ésta se enfrió hasta 0°C y se agregó 6 N HCl (2,2 ml, 13,13 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Luego, se añadió carbonato de sodio sólido hasta que el pH fue >12 y luego la reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El crudo luego se purificó por medio de FCC (0-10% 7 N NH<sub>3</sub> en MeOH/40% EtOAc/heptanos) para producir el racemato (284 mg, 0,672 mmol). Luego, 262 mg de este material se sometieron a CFS quiral para separar los enantiómeros (columna Chiralpak® IG-3 21x250 mm, velocidad de flujo de 80 g/min, 30% MeOH (1% isopropilamina)/CO<sub>2</sub>

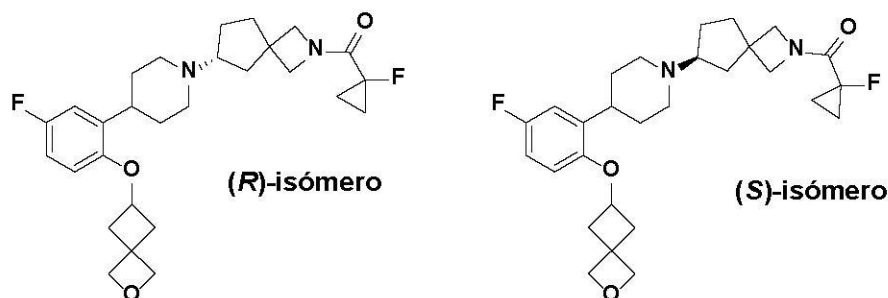
La comparación del tiempo de retención de CFS del Ejemplo 2H (Tr: 1,92 min; Chiralpak® OJ-3 3 µM, 3x100 mm, 5-55% IPA (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min) muestra que el pico posterior a partir de esta separación (Tr: 1,92 min; Chiralpak® OJ-3 3 µM, 3x100 mm, 5-55% IPA (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min) es equivalente al Ejemplo 2H. Por consiguiente, el enantiómero de funcionamiento más rápido a partir de esta separación es el compuesto del título (91 mg, 0,213 mmol).

CFS: Tr: 1,73 min (Tr: 1,92 min; Chiralpak® OJ-3 3 µM, 3x100 mm, 5-55% IPA (0,1% NH<sub>4</sub>OH)/CO<sub>2</sub>, 2,5 ml/min)

LCMS: Tr: 2,14 min (Método de LCMS 3), MS m/z 423,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 2H), 4,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 5H), 3,60 (td, J = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 3,23 - 3,06 (m, 3H), 2,92 (tt, J = 11,8, 4,0 Hz, 1H), 2,83 - 2,69 (m, 1H), 2,31 (dd, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 2,24-2,17 (m, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 3H), 1,91 - 1,70 (m, 7H), 1,70 - 1,55 (m, 3H).

**Ejemplo 11A:** (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona y **Ejemplo 11B:** (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona



A una solución de (6-(4-(5-fluoro-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona (Intermediario 17I, 500 mg, 1,02 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ilo (Intermediario 7A, 410 mg, 1,53 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (995 mg, 3,05 mmol) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 16 hs. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con MeOH (1 ml). El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )) y los enantiómeros luego se purificaron por medio de CFS quiral (columna Chiralpak® IC 30x250 mm, velocidad de flujo de 60 g/min, 70% MeOH (0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$ ) para producir el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 11A (74 mg, 0,15 mmol) y el enantiómero de funcionamiento más lento como Ejemplo 11B (69 mg, 0,14 mmol).

#### Ejemplo 11A

CFS: Tr: 2,148 min (Chiralpak® IC-3 4,6x50 mm, 40% EtOH (0,05% DEA)/ $\text{CO}_2$  3 ml/min).

LCMS: Tr: 0,995 min (Método de LCMS 6) MS  $m/z$  487,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,91 - 6,90 (m, 1H), 6,89 - 6,82 (m, 1H), 6,72 - 6,69 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,53 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,51 - 4,32 (m, 2H), 4,31 - 3,29 (m, 2H), 4,01 - 3,99 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 3H), 2,32 - 2,29 (m, 5H), 2,28 - 2,16 (m, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 6H), 1,28 - 1,23 (m, 4H).

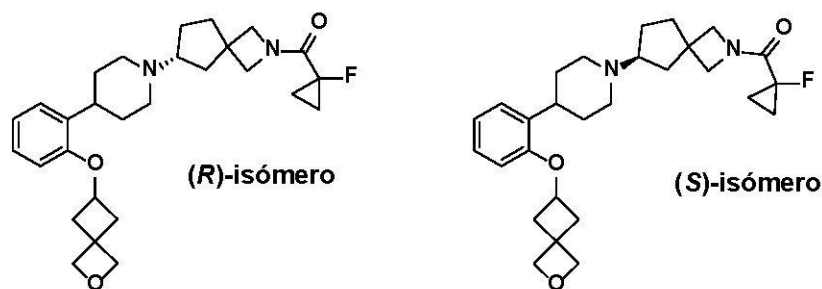
#### Ejemplo 11B

CFS: Tr: 2,875 min (Chiralpak® IC-3 4,6x50 mm, 40% EtOH (0,05% DEA)/ $\text{CO}_2$  3 ml/min)

LCMS: Tr: 0,997 min (Método de LCMS 6) MS  $m/z$  487,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,92 - 6,90 (m, 1H), 6,89 - 6,83 (m, 1H), 6,73 - 6,69 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (t,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 4,46 - 4,26 (m, 2H), 4,04 - 3,85 (m, 2H), 3,18 (d,  $J = 11,0$  Hz, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 3H), 2,35 - 2,13 (m, 5H), 2,08 - 1,88 (m, 3H), 1,83 - 1,80 (m, 6H), 1,28 - 1,23 (m, 4H).

**Ejemplo 11C:** (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona y **Ejemplo 11D:** (R)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona o (S)-(6-(4-(2-((2-oxaspiro[3,3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(1-fluorociclopropil)metanona



A una solución de (1-fluorociclopropil)(6-(4-(2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona (Intermediario 17H, 200 mg, 0,54 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3,3]heptan-6-ilo (Intermediario 7A, 216 mg, 0,81 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (525 mg, 1,61 mmol) a 25°C. La reacción se agitó a 100°C durante 16 hs. La mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con DMF (0,5 ml). El producto crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (XBridge 25x150 mm 5-95% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) y los enantiómeros se separaron por medio de CFS quiral (columna Chiralpak® AD 30x250 mm, velocidad de flujo de 70 g/min, 40% MeOH (0,1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )/ $\text{CO}_2$ ) para proporcionar el enantiómero de funcionamiento más rápido como Ejemplo 11C (36,44 mg, 0,078 mmol) como una goma amarilla. El enantiómero de funcionamiento más lento se purificó además por medio de TLC prep (DCM:MeOH, 10:1) para proporcionar el Ejemplo 11D (20,03 mg, 0,043 mmol) como una goma marrón.

#### Ejemplo 11C

CFS: Tr: 1,740 min (Chiralpak® AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/ $\text{CO}_2$  3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,083 min (Método de LCMS 6) MS m/z 469,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,17 - 7,11 (m, 2H), 7,09 - 7,08 (m, 1H), 6,90 - 6,71 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,57 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,26 (m, 2H), 4,07 - 3,84 (m, 2H), 3,21 - 3,13

(m, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,68 (m, 3H), 2,35 - 2,12 (m, 5H), 2,06 - 1,88 (m, 3H), 1,82 - 1,79 (m, 5H), 1,79 - 1,76 (m, 1H), 1,28 - 1,23 (m, 4H).

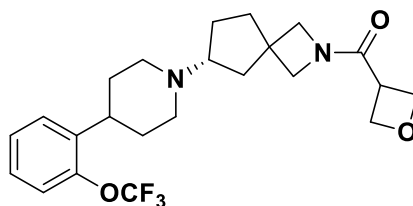
#### Ejemplo 11D

CFS: Tr: 1,982 min (Chiralpak<sup>®</sup> AD-3 4,6x50 mm, 5-40% EtOH (0,05% DEA)/CO<sub>2</sub> 3 ml/min).

LCMS: Tr: 1,075 min (Método de LCMS 6) MS m/z 469,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,19 - 7,07 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,57 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,26 (m, 2H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,16 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,01 - 2,90 (m, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 2H), 2,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,36 - 2,09 (m, 5H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,85 - 1,68 (m, 5H), 1,66 - 1,53 (m, 1H), 1,32 - 1,18 (m, 4H).

#### Ejemplo 12A: (R)-oxetan-3-il(6-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)metanona



Se suspendieron bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(trifluorometoxi)fenil)pentano-1,5-diilo (Intermediario 1H, 300 mg, 0,524 mmol) y (R)-(6-amino-2-azaspiro[3,4]octan-2-il)(oxetan-3-il)metanona (Intermediario 2E, 121 mg, 0,576 mmol) en MeCN (5 ml) a TA y se añadió a la solución fosfato de potasio tribásico (389 mg, 1,834 mmol). La reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 48 hs. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo sólido se suspendió en EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo luego se purificó por medio de FCC (0-8% MeOH (1% NH<sub>4</sub>OH)/DCM para producir el compuesto del título (135 mg, 0,305 mmol).

LCMS: Tr: 2,42 min (Método de LCMS 4) MS m/z 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 4,77 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 4H), 4,08 - 3,76 (m, 5H), 3,23 - 3,10 (m, 2H), 3,03 - 2,89 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,21 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 3H), 1,94 (dtd, J = 24,0, 13,9, 7,8 Hz, 3H), 1,79 (dt, J = 9,3, 4,6 Hz, 5H), 1,68 - 1,50 (m, 1H).

## 8.2. Selectividad y actividad biológica de materia química novedosa en líneas celulares estables M1, M2, M3, M4, y M5

Los ejemplos anteriores se caracterizaron midiendo la movilización intracelular de iones de  $\text{Ca}^{++}$  causada por eventos de señalización mediados por el receptor. Los niveles de flujo de calcio Intracelular se capturaron por el indicador de  $\text{Ca}^{++}$  altamente sensible, Kit de Ensayo de Calcio (BD Biosciences, Número de Catálogo 640178). La actividad fluorescente de todos los receptores se monitoreó por el generador de imágenes fluorescente, FDSS 7000EX (Hamamatsu) durante un lapso de 3 minutos. El cambio en el flujo de Calcio se capturó fácilmente tras la activación con el agonista muscarínico ortostérico, carbacol.

#### ***Mantenimiento de la Línea Celular CHRM4***

Células CHO-K1 que expresan de manera estable el receptor CHRM4 clonado humano (células M4\_CHO) se cultivaron y mantuvieron en un cultivo monocapa con F12/HAM (Life Technologies) suplementado con 10% Suero Bovino Fetal, 1X Pen-Estrep, y 0,4 mg/ml de Geneticina en una atmósfera humidificada (5%  $\text{CO}_2$ ) a 37°C. Los cultivos se cultivaron hasta 80-90% de confluencia en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS, luego se recogieron con 0,05% Tripsina (Life Technologies). Las células se cosecharon en medios de crecimiento, luego se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se criopreservaron utilizando Medios de Congelación de Cultivo Celular de Recuperación (Gibco Technologies). Las células se almacenaron en nitrógeno líquido y se descongelaron un día antes del ensayo.

#### ***Mantenimiento de la Línea Celular CHRM1***

El receptor M1 humano clonado (CHRM1) se expresó de manera estable en células HEK293 y se cultivaron y mantuvieron en un cultivo monocapa con DMEM/Glucosa Alta (Life Technologies) suplementado con 10% Suero Bovino Fetal, 1X Pen-Estrep, y 0,5 mg/ml de Geneticina en una atmósfera humidificada (5%  $\text{CO}_2$ ) a 37°C. Los cultivos se cultivaron hasta 90% de confluencia en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS y se recogieron con 0,05% Tripsina (Life Technologies). Las células luego se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se congelaron utilizando Medios de Congelación de Cultivo Celular de Recuperación (Gibco Technologies). Las células se almacenaron en nitrógeno líquido y se descongelaron un día antes del ensayo.

#### ***Mantenimiento de la Línea Celular CHRM2***

Células CHO-K1 que expresan de manera estable el receptor CHRM2 clonado humano (células M2\_CHO) se cultivaron y mantuvieron en un cultivo monocapa con F12/HAM (Life Technologies) suplementado con 10% Suero Bovino Fetal, 1X Pen-Estrep, y 0,4 mg/ml de

Geneticina en una atmósfera humidificada (5% CO<sub>2</sub>) a 37°C. Los cultivos se cultivaron hasta 80-90% de confluencia en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS y se recogieron con 0,05% Tripsina (Life Technologies). Las células luego se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se congelaron utilizando Medios de Congelación de Cultivo Celular de Recuperación (Gibco Technologies). Las células se almacenaron en nitrógeno líquido y se descongelaron un día antes del ensayo.

#### ***Mantenimiento de las Líneas Celulares CHRM3 y CHRM5***

Células CHO-K1 que expresan de manera estable el receptor CHRM3 clonado humano (células M3\_CHO) se cultivaron y mantuvieron en un cultivo monocapa con F12/HAM (Life Technologies) suplementado con 10% Suero Bovino Fetal, 1X Pen-Estrep, y 0,4 mg/ml de Geneticina en una atmósfera humidificada (5% CO<sub>2</sub>) a 37°C. Los cultivos se cultivaron hasta 80-90% de confluencia en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS y se recogieron con 0,05% Tripsina (Life Technologies). Las células luego se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se congelaron utilizando Medios de Congelación de Cultivo Celular de Recuperación (Gibco Technologies). Las células se almacenaron en nitrógeno líquido y se descongelaron un día antes del ensayo. Se utilizó un procedimiento similar para las células que expresan de manera estable el receptor CHRM5 clonado humano (M5\_CHO).

#### ***Ensayo de Flujo de Ca<sup>++</sup> de CHRM4***

Antes del día del ensayo, células M4\_CHO estables se descongelaron y se colocaron sobre placas tratadas con TC, de fondo transparente, de paredes negras, de 384 pocillos (Greiner Cat#781091) a 12K células/pocillo utilizando Medios F12/HAM suplementados con 10% FBS (Life Technologies) y se mantuvieron durante la noche en una atmósfera humidificada (5% CO<sub>2</sub>) a 37°C. El día siguiente, las células se cargaron con 20 µl de colorante de Ca<sup>++</sup> (BD Biosciences) utilizando Tampón de Carga (HBSS +Ca/+Mg, 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid) y se colocaron nuevamente en la incubadora de células durante un mínimo de 1 hora. Después de la incubación, el colorante se reemplazó con 45 µl de Tampón de Ensayo (HBSS -Ca/-Mg, 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid) suplementado con 20 µM ATP (Sigma Aldrich) y se mantuvo a temperatura ambiente en la oscuridad durante 60 minutos antes de pasarse por un generador de imágenes celulares. Se utilizó el FDSS 7000EX (Hamamatsu) para capturar trazas de Ca<sup>++</sup> durante un lapso de 3 minutos a partir de células tratadas con dosis de 11 puntos de compuesto por triplicado con el objeto de generar curvas de respuesta a la dosis en modo agonista. Todos los

compuestos se diluyeron en serie en DMSO, después se prepararon en Tampón de Ensayo para los estudios de flujo de  $\text{Ca}^{++}$ . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenidos de cada punto de datos y utilizaron una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El Porcentaje de Actividad (PA) se midió a  $\text{EC}_{100}$  de Carbacol.

#### ***Ensayo de Flujo de $\text{Ca}^{++}$ de CHRM1***

Antes del día del ensayo, células HEK293 M1 estables se descongelaron y se colocaron sobre placas tratadas con TC, de fondo transparente, de paredes negras, de 384 pocillos (Greiner Cat#781091) a 25K células/pocillo con DMEM/Glucosa Alta suplementado con 10%FBS (Hyclone) Pen-Estrep (Life Technologies) y se mantuvieron durante la noche en una atmósfera humidificada (5%  $\text{CO}_2$ ) a 37°C. El día siguiente, las células se cargaron con 20  $\mu\text{l}$  de colorante de  $\text{Ca}^{++}$  (BD Biosciences) utilizando Tampón de Carga (HBSS +Ca/+Mg, 20 mM HEPES) y se colocaron nuevamente en la incubadora de células durante un mínimo de 1 hora. El colorante se reemplazó con 45  $\mu\text{l}$  de Tampón de Ensayo (HBSS -Ca/-Mg, 20 mM HEPES) y se mantuvo a temperatura ambiente antes de pasarse por un generador de imágenes celulares. Los compuestos se prepararon en Tampón de Ensayo y 5  $\mu\text{l}$  se añadió a las células. Se utilizó el FDSS 7000EX (Hamamatsu) para obtener trazas de  $\text{Ca}^{++}$  durante 3 minutos a partir de células tratadas con dosis de 11 puntos por triplicado con el objeto de generar curvas de respuesta a la dosis en modo agonista. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO, después se prepararon en Tampón de Ensayo para los estudios de flujo de  $\text{Ca}^{++}$ . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenidos de cada punto de datos y utilizaron una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El Porcentaje de Actividad (PA) se midió a  $\text{EC}_{100}$  de Carbacol.

#### ***Ensayo de Flujo de $\text{Ca}^{++}$ de CHRM2***

Antes del día del ensayo, células M2 CHO estables se descongelaron y se colocaron sobre placas tratadas con TC, de 384 pocillos, de Greiner a una densidad de 12K células/pocillo y se mantuvieron durante la noche en una atmósfera humidificada (5%  $\text{CO}_2$ ) a 37°C. El día siguiente, las células se cargaron con colorante de  $\text{Ca}^{++}$  (BD Biosciences) utilizando Tampón de Carga (HBSS +Ca/+Mg, 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid) y se colocaron nuevamente en la incubadora de células durante un mínimo de 1 hora y un máximo de 2 horas. Después de la incubación, el colorante se reemplazó con Tampón de Ensayo (HBSS -Ca/-Mg, 20 mM HEPES,

2,5 mM Probenecid) suplementado con 20  $\mu$ M ATP (Sigma Aldrich) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 60 minutos previos antes de pasarse por un generador de imágenes celulares. Se utilizó el FDSS 7000EX (Hamamatsu) para obtener trazas de  $\text{Ca}^{++}$  a partir de las células en respuesta al tratamiento con el compuesto y los datos se utilizaron para generar curvas de respuesta a la dosis en modo agonista. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO, después se prepararon en Tampón de Ensayo para los estudios de flujo de  $\text{Ca}^{++}$ . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenidos de cada punto de datos y utilizaron una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El Porcentaje de Actividad (PA) se midió a  $\text{EC}_{100}$  de Carbacol.

#### ***Ensayo de Flujo de $\text{Ca}^{++}$ de CHRM3 y CHRM5***

Antes del día del ensayo, células M3\_CHO o M5\_CHO estables se descongelaron y se colocaron sobre placas tratadas con TC, negras, de 384 pocillos, de Greiner a 12K células/pocillo en F12/DMEM suplementado con 10% FBS (Hyclone) y se mantuvieron durante la noche en una atmósfera humidificada (5%  $\text{CO}_2$ ) a 37°C. El día siguiente, las células se cargaron con colorante de  $\text{Ca}^{++}$  (BD Biosciences) utilizando Tampón de Carga (HBSS +Ca/+Mg, 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid) y se colocaron nuevamente en la incubadora de células durante un mínimo de 1 hora. Después de la incubación, el colorante se reemplazó con Tampón de Ensayo (HBSS -Ca/-Mg, 20 mM HEPES, 2,5 mM Probenecid) y se mantuvo a temperatura ambiente en la oscuridad antes de pasarse por un generador de imágenes celulares. Se utilizó el FDSS 7000EX (Hamamatsu) para obtener trazas de  $\text{Ca}^{++}$  a partir de células tratadas con respuesta a la dosis de 11 puntos de compuesto por triplicado con el objeto de generar curvas de respuesta a la dosis en modo agonista. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO, después se prepararon en Tampón de Ensayo para los estudios de flujo de  $\text{Ca}^{++}$ . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenidos de cada punto de datos y utilizaron una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El Porcentaje de Actividad (PA) se midió a  $\text{EC}_{100}$  de Carbacol.

Si un Ejemplo se evaluó más de una vez en un ensayo, entonces los valores a continuación representan la media geométrica de los resultados a partir de cada experimento independiente.

Tabla 20. Resultados del Ensayo de Flujo de  $\text{Ca}^{++}$ 

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu\text{M}</math>)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu\text{m}</math>)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu\text{M}</math>)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu\text{M}</math>)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu\text{M}</math>)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo 1A     | 0,237                                                      | 63                              | >25                                                        | 0                               | >25                                                        | 0                               | 0,001                                                      | 81                              | >25                                                        | 0                               |
| Ejemplo 1B     | 0,322                                                      | 48                              | >25                                                        | 0                               | >25                                                        | 0                               | 0,001                                                      | 69                              | >25                                                        | 0                               |
| Ejemplo 1C     | 0,056                                                      | 85                              | 0,017                                                      | 15                              | >25                                                        | 0                               | <0,000<br>4                                                | 75                              | >25                                                        | 0                               |
| Ejemplo 1D     | 0,019                                                      | 89                              | 0,035                                                      | 40                              | >25                                                        | 0                               | 0,001                                                      | 79                              | 4,387                                                      | 0                               |
| Ejemplo 1E     | 0,057                                                      | 85                              | 0,021                                                      | 14                              | >25                                                        | 0                               | 0,001                                                      | 72                              | >25                                                        | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>1F  | 0,031                                               | 79                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,004                                               | 48                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>1G  | 0,072                                               | 80                              | 0,075                                               | 38                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 82                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>1H  | 0,048                                               | 88                              | 0,030                                               | 41                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 71                              | 2,015                                               | 10                              |
| Ejemplo<br>1I  | 0,616                                               | 55                              | 0,092                                               | 28                              | >25                                                 | 0                               | 0,004                                               | 61                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>1J  | 0,182                                               | 78                              | 0,051                                               | 72                              | >25                                                 | 0                               | 0,006                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(μM)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(μm)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(μM)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(μM)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(μM)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>1K  | 0,024                                | 85                              | 0,029                                | 19                              | >25                                  | 0                               | 0,001                                | 74                              | >25                                  | 0                               |
| Ejemplo<br>1L  | 0,166                                | 42                              | 0,214                                | 28                              | >25                                  | 0                               | 0,002                                | 67                              | >25                                  | 0                               |
| Ejemplo<br>1M  | 1,548                                | 11                              | 0,402                                | 30                              | >25                                  | 0                               | 0,003                                | 53                              | >25                                  | 0                               |
| Ejemplo<br>1N  | 0,069                                | 70                              | 0,007                                | 10                              | >25                                  | 0                               | <0,000<br>4                          | 62                              | >25                                  | 0                               |
| Ejemplo<br>1O  | >25                                  | 0                               | >25                                  | 0                               | >25                                  | 0                               | 0,003                                | 59                              | >25                                  | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>1P  | 0,098                                               | 43                              | 0,007                                               | 7                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 61                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2A  | 0,147                                               | 74                              | 0,117                                               | 12                              | >25                                                 | 0                               | 0,010                                               | 69                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2B  | 0,036                                               | 107                             | 0,039                                               | 32                              | >25                                                 | 0                               | <0,000<br>4                                         | 95                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2C  | 0,059                                               | 79                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 72                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2D  | 0,141                                               | 82                              | 0,050                                               | 8                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 72                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>2E  | 0,381                                               | 78                              | 0,090                                               | 10                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 86                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2F  | 0,277                                               | 112                             | 0,064                                               | 22                              | >25                                                 | 0                               | 0,007                                               | 88                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2G  | 0,429                                               | 51                              | 0,136                                               | 19                              | >25                                                 | 0                               | 0,007                                               | 70                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2H  | 0,178                                               | 61                              | 0,458                                               | 32                              | >25                                                 | 0                               | 0,003                                               | 83                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2I  | 0,106                                               | 89                              | 0,125                                               | 41                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 96                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b>                   | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>2J                    | 0,046                                               | 97                              | 0,036                                               | 37                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 92                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2K                    | 0,133                                               | 97                              | 0,159                                               | 29                              | >25                                                 | 0                               | 0,003                                               | 93                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2L                    | 0,540                                               | 69                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,011                                               | 77                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2M                    | 0,093                                               | 99                              | 0,343                                               | 18                              | >25                                                 | 0                               | 0,006                                               | 82                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>2N sal de<br>formiato | 0,302                                               | 69                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 81                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b>                   | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>2O sal de<br>formiato | 0,081                                               | 77                              | 0,090                                               | 28                              | >25                                                 | 0                               | <0,000<br>4                                         | 89                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3A                    | 0,008                                               | 92                              | 0,076                                               | 21                              | >25                                                 | 0                               | <0,000<br>4                                         | 88                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3B                    | 0,051                                               | 83                              | 0,018                                               | 16                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 70                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3C                    | 0,041                                               | 88                              | 0,024                                               | 18                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 66                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3D                    | 0,042                                               | 78                              | >25                                                 | 17                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 71                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>3E  | 0,054                                               | 87                              | 0,191                                               | 31                              | >25                                                 | 0                               | 0,003                                               | 87                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3F  | 0,040                                               | 68                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,006                                               | 60                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3G  | 0,135                                               | 66                              | 0,304                                               | 20                              | >25                                                 | 0                               | 0,007                                               | 57                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3H  | 0,020                                               | 84                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,008                                               | 48                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3I  | 0,054                                               | 70                              | >25                                                 | 40                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 70                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>3J  | 0,085                                               | 58                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,004                                               | 57                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3K  | 0,186                                               | 57                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,005                                               | 68                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3L  | 0,062                                               | 67                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,019                                               | 34                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3M  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,018                                               | 30                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>3N  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b>             | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo 3O                 | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 1                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo 4A                 | 0,015                                               | 83                              | 0,019                                               | 21                              | >25                                                 | 0                               | <0,000<br>4                                         | 77                              | 0,700                                               | 6                               |
| Ejemplo 5A sal de formiato | 0,105                                               | 64                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 64                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo 5B sal de formiato | 0,191                                               | 35                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,004                                               | 53                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo 5C sal de formiato | 0,420                                               | 69                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 6                               | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>5D  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,156                                               | 36                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5E  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 2                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5F  | 3,762                                               | 7                               | >25                                                 | 26                              | >25                                                 | 0                               | 0,006                                               | 59                              | 14,316                                              | 17                              |
| Ejemplo<br>5G  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 1                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5H  | 0,048                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 61                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>5I  | 0,272                                               | 55                              | 13,18<br>9                                          | 49                              | >25                                                 | 0                               | 0,084                                               | 16                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5J  | 0,100                                               | 60                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,009                                               | 60                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5K  | 0,284                                               | 54                              | >25                                                 | 18                              | >25                                                 | 0                               | 0,009                                               | 64                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5L  | >25                                                 | 0                               | 7,879                                               | 36                              | 11,72                                               | 0                               | 0,029                                               | 61                              | 14,417                                              | 17                              |
| Ejemplo<br>5M  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,051                                               | 43                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>5N  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 35                              | 11,27                                               | 9                               | 0,026                                               | 50                              | 22,941                                              | 8                               |
| Ejemplo<br>5O  | 1,335                                               | 27                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,055                                               | 39                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5P  | 0,196                                               | 60                              | >25                                                 | 16                              | >25                                                 | 0                               | 0,043                                               | 55                              | 13,425                                              | 8                               |
| Ejemplo<br>5Q  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,021                                               | 54                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5R  | 2,033                                               | 41                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,131                                               | 51                              | >25                                                 | 1                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>5S  | 1,044                                               | 45                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,129                                               | 55                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5T  | 0,537                                               | 34                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,063                                               | 25                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5U  | 0,672                                               | 2                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,028                                               | 49                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5V  | 0,215                                               | 60                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,020                                               | 59                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5W  | 0,052                                               | 60                              | 0,057                                               | 16                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 90                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>5X  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,054                                               | 24                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5Y  | >25                                                 | 0                               | >26                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5Z  | 0,413                                               | 21                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,042                                               | 44                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5AA | 0,102                                               | 61                              | 1,769                                               | 28                              | >25                                                 | 0                               | 0,010                                               | 83                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5BB | 0,201                                               | 72                              | 0,739                                               | 13                              | >25                                                 | 0                               | 0,017                                               | 80                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>5CC | 0,335                                               | 36                              | 0,466                                               | 35                              | >25                                                 | 0                               | 0,022                                               | 84                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>5DD | 1,264                                               | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,082                                               | 26                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>6A  | 0,003                                               | 73                              | 0,032                                               | 10                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 52                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>6B  | 0,012                                               | 90                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,005                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>6C  | 0,030                                               | 83                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,008                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>6D  | 0,018                                               | 18                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,011                                               | 53                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>6E  | 0,12                                                | 67                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,003                                               | 65                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7A  | 0,009                                               | 75                              | 0,142                                               | 55                              | 9,78                                                | 9                               | 0,004                                               | 71                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7B  | 0,015                                               | 78                              | 0,651                                               | 77                              | >25                                                 | 0                               | 0,004                                               | 44                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7C  | 0,011                                               | 87                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,004                                               | 39                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>7D  | 0,003                                               | 114                             | 0,092                                               | 31                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 57                              | 2,196                                               | 16                              |
| Ejemplo<br>7E  | 0,046                                               | 101                             | 0,141                                               | 23                              | >25                                                 | 0                               | 0,003                                               | 59                              | 1,563                                               | 13                              |
| Ejemplo<br>7F  | 0,042                                               | 75                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,014                                               | 60                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7G  | 0,037                                               | 65                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,009                                               | 61                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7H  | 0,009                                               | 71                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,004                                               | 70                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>7I  | 0,015                                               | 86                              | 0,123                                               | 16                              | >25                                                 | 0                               | 0,007                                               | 55                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7J  | 0,024                                               | 81                              | 0,207                                               | 33                              | >25                                                 | 0                               | 0,006                                               | 65                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7K  | 0,024                                               | 72                              | 0,590                                               | 23                              | >25                                                 | 0                               | 0,009                                               | 76                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7L  | 0,324                                               | 85                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,020                                               | 58                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7M  | 0,010                                               | 84                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>7 N | 0,022                                               | 45                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 68                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7O  | 0,037                                               | 57                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,009                                               | 42                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7P  | 0,029                                               | 46                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 49                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7Q  | 0,135                                               | 37                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,003                                               | 48                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7R  | >25                                                 | 0                               | 6,595                                               | 15                              | >25                                                 | 0                               | 0,062                                               | 36                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>7S  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 2,647                                               | 26                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7T  | 4,346                                               | 32                              | 18,60                                               | 19                              | >25                                                 | 0                               | 12,12                                               | 5                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7U  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 1                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7V  | 2,304                                               | 18                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,353                                               | 23                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7W  | 0,002                                               | 80                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | <0,000<br>4                                         | 67                              | 0,077                                               | 8                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>7X  | 0,003                                               | 86                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | <0,000<br>4                                         | 66                              | 0,071                                               | 9                               |
| Ejemplo<br>7Y  | 0,246                                               | 67                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,022                                               | 49                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7Z  | 0,211                                               | 77                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,009                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7AA | 0,139                                               | 57                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,011                                               | 54                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7BB | 0,013                                               | 55                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 38                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>7CC | 0,006                                               | 94                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,005                                               | 46                              | 2,009                                               | 9                               |
| Ejemplo<br>7DD | 0,116                                               | 86                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,027                                               | 42                              | 1,120                                               | 18                              |
| Ejemplo<br>7EE | 0,073                                               | 98                              | 0,464                                               | 17                              | >25                                                 | 0                               | 0,006                                               | 61                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7FF | 0,182                                               | 7                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,005                                               | 38                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7GG | 0,039                                               | 91                              | 0,724                                               | 9                               | >25                                                 | 0                               | 0,007                                               | 48                              | 0,974                                               | 14                              |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>7HH | 0,159                                               | 82                              | 0,154                                               | 16                              | >25                                                 | 0                               | 0,019                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>7II | 0,103                                               | 89                              | 6,885                                               | 12                              | >25                                                 | 0                               | 0,009                                               | 50                              | 1,640                                               | 13                              |
| Ejemplo<br>7JJ | 0,012                                               | 87                              | 0,098                                               | 22                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 49                              | 0,935                                               | 9                               |
| Ejemplo<br>7KK | 0,011                                               | 80                              | 0,091                                               | 21                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 47                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>8A  | 0,438                                               | 16                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,036                                               | 43                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b>                  | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>8B                   | 0,030                                               | 63                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 64                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>8C                   | 0,030                                               | 90                              | 0,203                                               | 22                              | >25                                                 | 0                               | 0,006                                               | 65                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>8D                   | 2,024                                               | 30                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,347                                               | 43                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>8E sal de<br>citrato | 0,014                                               | 92                              | 0,096                                               | 26                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 61                              | 2,155                                               | 1                               |
| Ejemplo<br>8F sal de<br>citrato | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 1,106                                               | 10                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>8G  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,274                                               | 24                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9A  | 2,651                                               | 43                              | 11,79<br>2                                          | 31                              | >25                                                 | 0                               | 0,342                                               | 36                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9B  | 0,047                                               | 55                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,005                                               | 66                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9C  | 0,048                                               | 27                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 54                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9D  | 1,773                                               | 23                              | >26                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,075                                               | 43                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>9E  | 0,120                                               | 34                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 55                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9F  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,156                                               | 47                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9G  | 0,301                                               | 16                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,076                                               | 14                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9H  | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9I  | 0,092                                               | 23                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,015                                               | 17                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>9J  | 2,691                                               | 3                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,241                                               | 1                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9K  | 0,036                                               | 58                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | -1                              | 0,001                                               | 56                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9L  | 0,569                                               | 31                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,026                                               | 49                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>9M  | 6,440                                               | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,100                                               | 35                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10A | 1,331                                               | 34                              | >25                                                 | 42                              | >25                                                 | 0                               | 0,005                                               | 60                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>10B | >25                                                 | 0                               | 14,41<br>6                                          | 31                              | >25                                                 | 0                               | 0,045                                               | 41                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10C | 0,080                                               | 76                              | 0,035                                               | 30                              | >25                                                 | 0                               | <0,000<br>4                                         | 62                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10D | 1,409                                               | 55                              | 0,506                                               | 11                              | >25                                                 | 0                               | 0,025                                               | 50                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10E | 3,987                                               | 4                               | 3,987                                               | 11                              | >25                                                 | 0                               | 0,027                                               | 59                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10F | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,0047                                              | 71                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>10G | 0,063                                               | 64                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,005                                               | 56                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10H | 1,390                                               | 36                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,019                                               | 51                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10I | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 1,068                                               | 17                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10J | 0,020                                               | 66                              | >25                                                 | 42                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 67                              | 14,057                                              | 0                               |
| Ejemplo<br>10K | 0,094                                               | 65                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,007                                               | 65                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>10L | 0,736                                               | 50                              | 13,18<br>1                                          | 44                              | 12,41                                               | 2                               | 0,098                                               | 57                              | >25                                                 | 2                               |
| Ejemplo<br>10M | 0,049                                               | 77                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,011                                               | 67                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10N | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 28                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 1                               | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10O | 0,044                                               | 83                              | >25                                                 | 17                              | >25                                                 | 0                               | 0,001                                               | 67                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10P | 0,700                                               | 20                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,093                                               | 48                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo<br>10Q | 0,170                                               | 66                              | >25                                                 | 18                              | >25                                                 | 0                               | 0,008                                               | 71                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10R | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,122                                               | 36                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>10T | 3,92                                                | 21                              | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,170                                               | 67                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>11A | >25                                                 | 9                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,038                                               | 45                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo<br>11B | 0,030                                               | 9                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 51                              | >25                                                 | 0                               |

| <b>Ejemplo</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M1<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>m)</b> | <b>M2<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M3<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M4<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>EC50<br/>(<math>\mu</math>M)</b> | <b>M5<br/>FDSS<br/>PA<br/>%</b> |
|----------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------|
| Ejemplo 11C    | >25                                                 | 1                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | -1                              | 0,002                                               | 47                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo 11D    | >25                                                 | 1                               | >25                                                 | 0                               | >25                                                 | 0                               | 0,097                                               | 38                              | >25                                                 | 0                               |
| Ejemplo 12A    | 0,008                                               | 79                              | 110                                                 | 18                              | >25                                                 | 0                               | 0,002                                               | 73                              | >25                                                 | 0                               |

***Evaluando compuestos novedosos en un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetaminas en ratones***

El objetivo de estos estudios es determinar el efecto de los compuestos de prueba sobre la hiperactividad en ratones inducida por el estimulante d-anfetamina. Los antipsicóticos muscarínicos clínicamente eficaces, tal como la xanomelina, son activos en este ensayo y, por ende, se consideran apropiados como prueba para novedosos agonistas de M4. Los estudios descriptos en este informe se llevaron a cabo de una manera aprobada por los Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc. Animal Care and Use Committee. Los grupos de tratamiento se asignaron al azar y se contrapesaron por cámara y corrida. La actividad locomotora se evaluó en una instalación de campo abierto (40 cm x 40 cm). Cada cámara está encerrada detrás de cortinas que bloquean la luz y está iluminada por una luz LED. Los ratones se aclimataron a la habitación durante un mínimo de 60 minutos y luego se les administró el artículo de prueba (Vehículo, dosis

1, dosis 2, dosis 3, PO) justo antes de colocarse en la cámara para la fase de habituación (minutos 1-30). Después de la fase de habituación a los ratones se les administró ya sea d-anfetamina (2,0 mg/kg) o Salina (IP), así como también Xanomelina como control positivo (1,0 mg/kg, SC) si ellos no recibieron previamente una inyección PO del artículo de prueba. El volumen de inyección para todas las inyecciones fue de 10 ml/kg. Las mediciones se capturaron por medio de interrupciones del haz de infrarrojos mediante el hardware Accuscan y el software Superflex 5.6. La actividad locomotora se controló durante una fase de prueba adicional de 2 horas (minutos 31-150) después de las inyecciones de anfetamina. Los animales se devolvieron a su jaula y ubicación de alojamiento después de la finalización de la prueba.

### ***Análisis de los datos***

Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo dentro de Graphpad Prism 7.04. Las AUC se calcularon sumando la distancia recorrida durante cada uno de los intervalos de 10 minutos y se compararon mediante la prueba t o ANOVA de una vía. Una prueba t que comparó el AUC30-150 del grupo inyectado con vehículo d-Anfetamina con el grupo inyectado con vehículo-vehículo determinó si la d-anfetamina producía una estimulación efectiva de la actividad. Se realizó un ANOVA ordinario de una vía para comparar cada grupo tratado con el compuesto de prueba con el grupo de vehículo de d-Anfetamina utilizando una prueba de comparación múltiple de Dunnett. Debido a que la d-Anfetamina es principalmente activa durante la primera hora de la fase de prueba, estos análisis se llevan a cabo en la primera mitad (minutos 31-90). Se consideró estadísticamente significativo un valor p de  $<0,05$ . Los datos para los Ejemplos 2H, 6E, 8C, y 9B se muestran en la Figura 1 y los datos para el Ejemplo 12A se muestran en la Figura 2.

En conjunto, los datos experimentales presentados en la presente indican que los compuestos descritos son agonistas del receptor M4 potentes y altamente selectivos (véase la Tabla 20) y son efectivos *in vivo* según se indicó por su eficacia en la reducción de la hiperactividad inducida por el estimulante d-anfetamina en ratones en una manera dependiente de la dosis (véase la Fig. 1-2).