

DERIVADOS DE 5-OXA-2-AZAESPIRO[3.4]OCTANO COMO AGONISTAS DE M4

1. REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/912,986, presentada el 9 de octubre de 2019, cuya divulgación se incorpora en el presente documento como referencia en su totalidad.

2. CAMPO

En el presente documento se proporcionan nuevos compuestos de 2-azaespiro[3.4]octano que actúan como agonistas del receptor M4, así como composiciones farmacéuticas de los mismos, usos para el tratamiento de afecciones, enfermedades y trastornos relacionados con el receptor M4, que incluyen, pero no se limitan a, psicosis, trastornos del movimiento hiperkinético, disfunción cognitiva y trastornos por uso de sustancias.

3. ANTECEDENTES

La acetilcolina, un neurotransmisor importante en el sistema nervioso central y periférico, emite señales activando sus receptores ionotrópicos (nicotínicos) y acoplados a proteína G (muscarínicos). Se han identificado cinco receptores muscarínicos (M1–M5) con expresión y señalización diferencial. Los receptores M1, M3 y M5 están acoplados a proteínas Gq que activan la fosfolipasa C. La fosfolipasa C hidroliza los fosfoinosítidos de membrana en trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG), que elevan el calcio intracelular y activan varias vías de señalización. Los receptores M2 y M4 están acoplados a proteínas G_{i/o} que inhiben la producción de adenilil ciclasa y disminuyen los niveles de adenosina monofosfato cíclico (AMPc), lo que tiene un efecto inhibitor sobre la función celular. Los receptores M1 se expresan predominantemente en el cerebro anterior (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 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, incluidos 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, incluidos 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 la regulación de la señalización dopaminérgica (*Neuron* **2017**, 94(3): 431–446). Son de particular interés los receptores M4 que se expresan en gran medida en el cuerpo estriado. La delección genética de los receptores M4 causa un fenotipo hiperdopaminérgico en roedores. Se ha demostrado que los ratones knock-out M4 tienen niveles elevados de dopamina estriatal y actividad locomotora aumentada (*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 anfetamina e invierte la hiperlocomoción de anfetamina en ratones (*Neuropsychopharm* **2004**, 39: 1578–1593). Por tanto, estos resultados indican que los receptores M4 pueden actuar como un regulador negativo de la liberación y señalización de dopamina en el cuerpo estriado.

El aumento del tono de la dopamina en el cuerpo estriado está fuertemente asociado con síntomas psicóticos en la esquizofrenia y otros trastornos, incluida 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, tienen una eficacia limitada y efectos secundarios graves, que incluyen parkinsonismo inducido por fármacos, discinesia tardía, prolongación de Q-Tc, aumento de peso y síndrome metabólico que conducen a un cumplimiento deficiente del paciente (*N Engl J Med* **2005**, 353:1209–23).

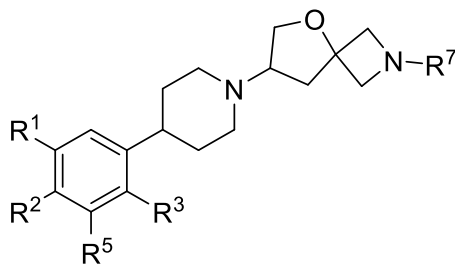
Se ha demostrado que la activación de los receptores muscarínicos M4 regula por disminución la señalización de la dopamina estriatal y, por lo tanto, puede proporcionar una forma alternativa de tratar la psicosis. En apoyo de esta noción, el agonista muscarínico xanomelina mostró una sólida eficacia antipsicótica cuando se probó en dos ensayos clínicos en la enfermedad de Alzheimer (*Arch Neurol* **1997**, 54(4):465–473) y pacientes con esquizofrenia (*Am J Psychiatry* **2008**, 165(8):1033–1039). Sin embargo, su tratamiento se asoció con una serie

de efectos secundarios, como náuseas, vómitos, salivación excesiva, dispepsia y escalofríos, que detuvieron 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 similares a los antipsicóticos de la xanomelina sobre los comportamientos mediados por la dopamina se eliminan en ratones knock-out M4 (*Eur J Pharmacol* **2009**, 603: 147–149; *J Neurosci* **2011**, 31(16):5905–5908.). Por el contrario, los efectos secundarios de la xanomelina se deben probablemente a la activación de los receptores M2 y M3 que se expresan en el corazón, el tracto digestivo y las glándulas salivales (*CNS Drug Rev* **2003**, 9:159–186; *Br. J. Pharmacol* **2006**, 148, 565–578). Por lo tanto, es probable que los agonistas selectivos de M4 retengan 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 forma de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R¹ es halógeno o hidrógeno;

R² es halógeno o hidrógeno;

R³ es

alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo se encuentra opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₃, heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros, o

–OR⁴;

R⁴ es

alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R⁶,

heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R⁶, o

cicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁶;

R⁵ es halógeno o hidrógeno;

cada R⁶ es independientemente

halógeno,

–OH,

–OCH₃,

–C(CH₃)₂OH,

–CH₂OH,

ciano,

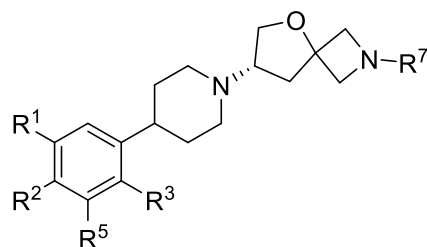
alquilo C_{1-C4} opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con –OH,

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, –OH, –OCH₃, y alquilo C₁₋₃, o

heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₃; y

R⁷ es heteroarilo de 5 miembros.

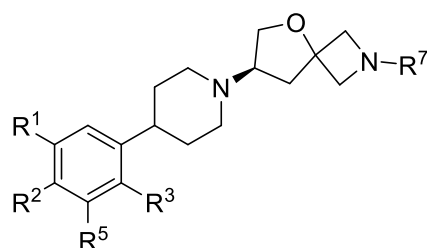
En una forma de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



(Ib)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, cloro y flúor.

En otra forma de realización, R^1 es flúor.

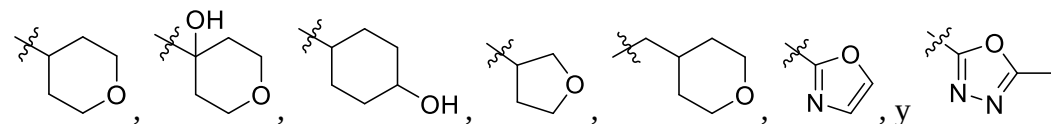
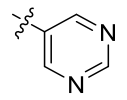
En una forma de realización, R^2 es H o flúor.

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

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

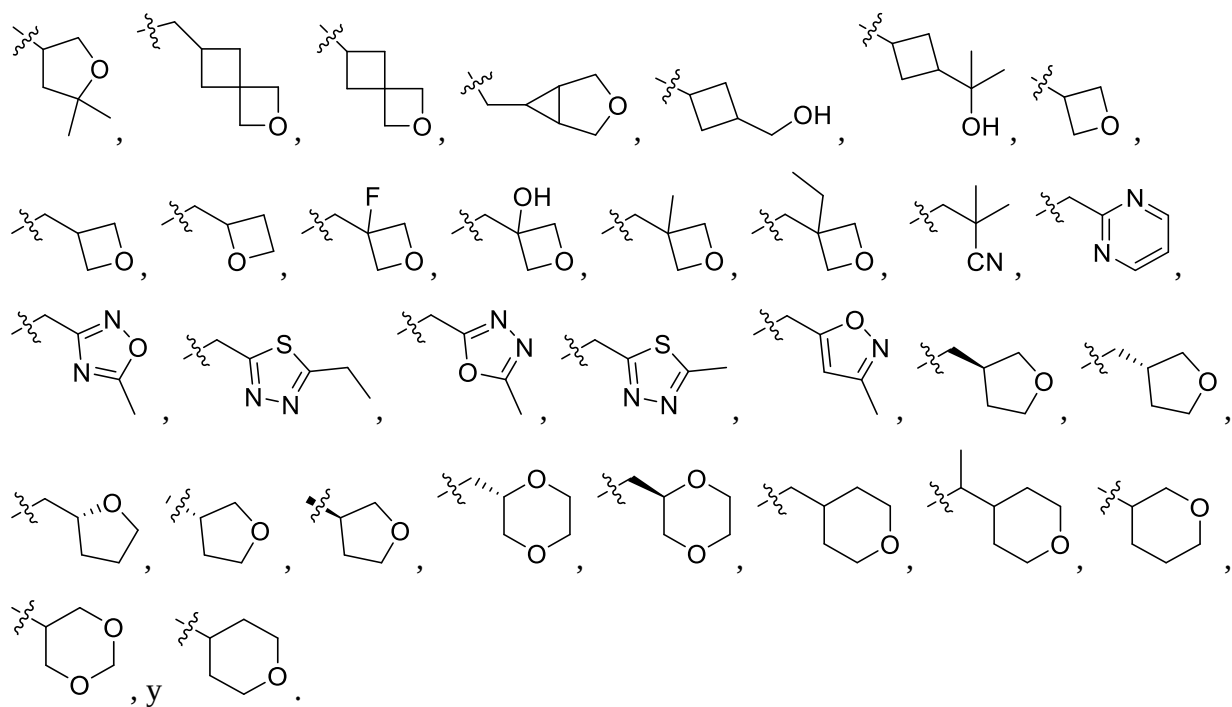
En una forma de realización, R^2 y R^5 son H.

En una forma de realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

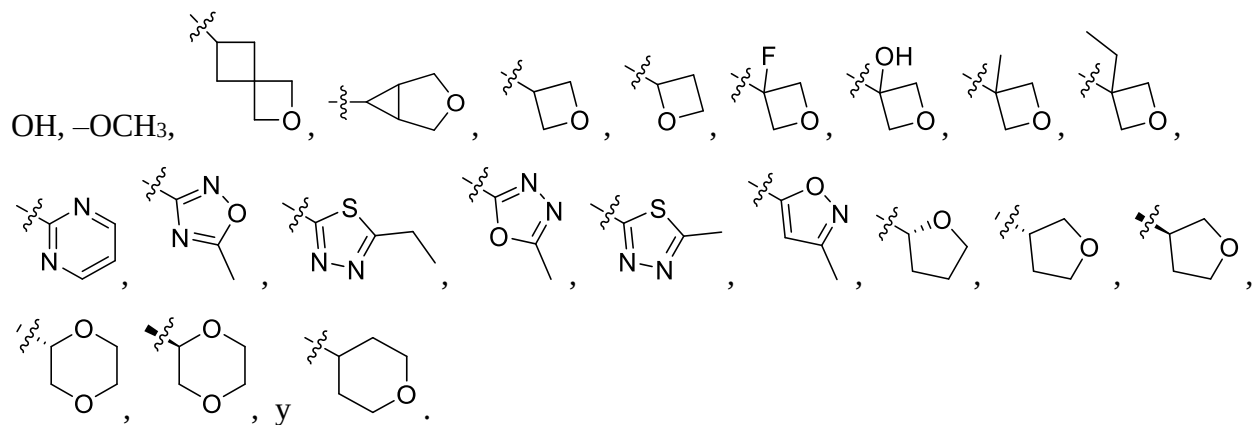


formas de realización, R^3 es $-OR^4$.

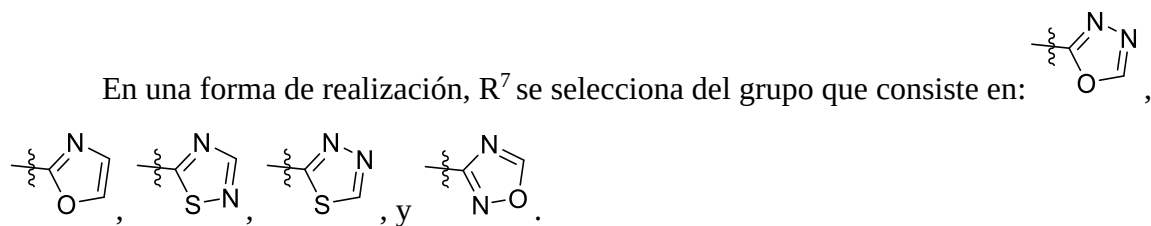
En una forma de realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, y $-CH_2C(CH_3)_2OH$. En algunas formas de realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en:



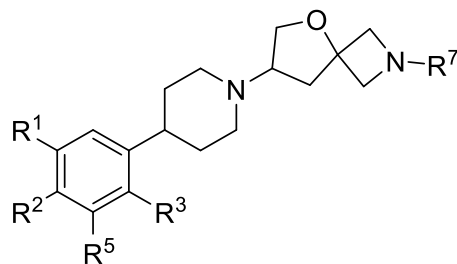
En otra forma de realización, R⁴ es alquilo C₁-C₅ y R⁶ es independientemente ciano, -



En una forma de realización, R⁷ se selecciona del grupo que consiste en:



En una realización, en el presente documento 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_{1-3} opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-3} ,

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-OH$,

cicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-OH$, o

$-OR^4$;

R^4 es

alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R^6 ,

heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R^6 , o

cicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres R^6 ;

R^5 es halógeno o hidrógeno;

cada R^6 es independientemente

halógeno,

$-OH$,

$-OCH_3$,

–C(CH₃)₂OH,

–CH₂OH,

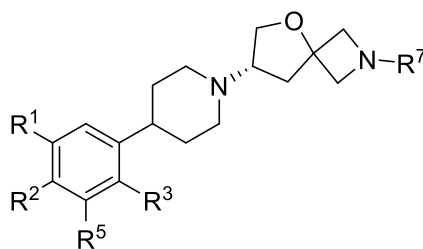
ciano,

alquilo C₁–C₄ opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con –OH,

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, –OH, –OCH₃, y alquilo C_{1–3}, o

heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1–3}; y
R⁷ es heteroarilo de 5 miembros.

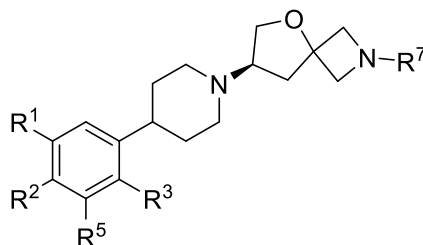
En una forma de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



(Ib)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, cloro y flúor.

En otra forma de realización, R^1 es flúor.

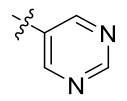
En una forma de realización, R^2 es H o flúor.

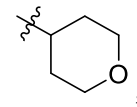
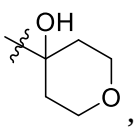
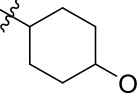
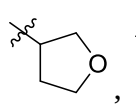
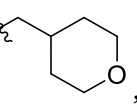
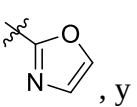
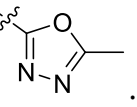
En una forma de realización, R^5 es H o flúor.

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

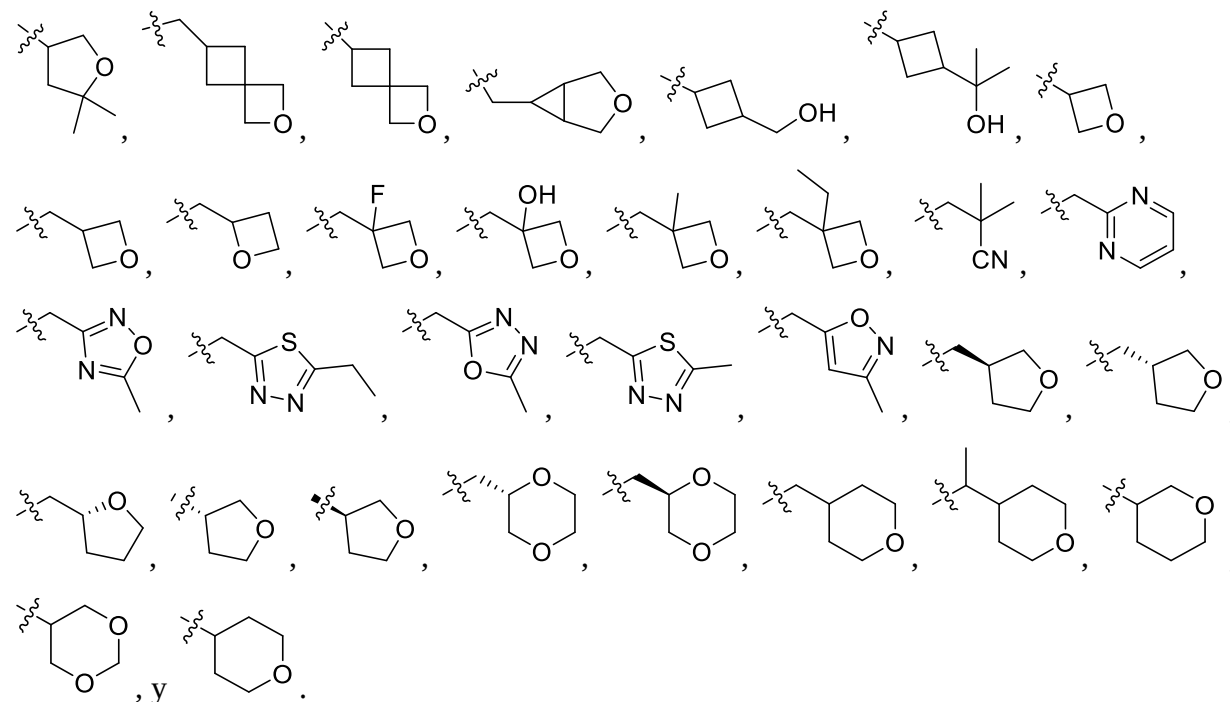
En una forma de realización, R^2 y R^5 son H.

En una forma de realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

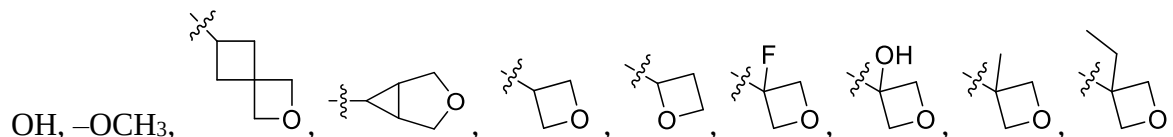


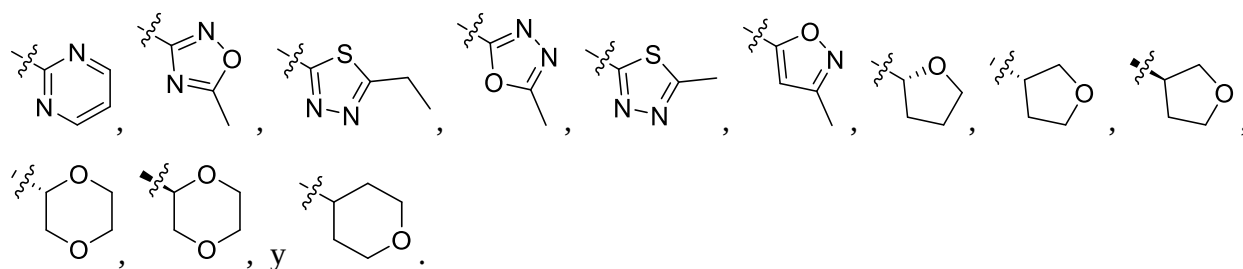
, , , , , , y . En algunas formas de realización, R^3 es $-OR^4$.

En una forma de realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, y $-CH_2C(CH_3)_2OH$. En algunas formas de realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

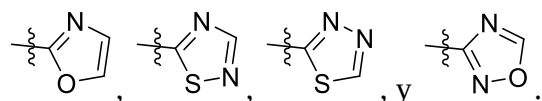
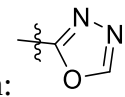


En otra forma de realización, R^4 es alquilo C_1-C_5 y R^6 es independientemente ciano, $-$





En una forma de realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en:



En una forma de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

5-((S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-3-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;

(S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-yl)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-yl)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((1,3-dioxan-5-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-diflúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-3-((2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)metil)oxetan-3-ol;

2-((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(7S)-7-(4-(2-((3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-3,5-difluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1S,4r)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1S,4r)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1S,4r)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(4-flúor-2-(1-(2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1S,3r)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1S,3r)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

Sal formiato de (S)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

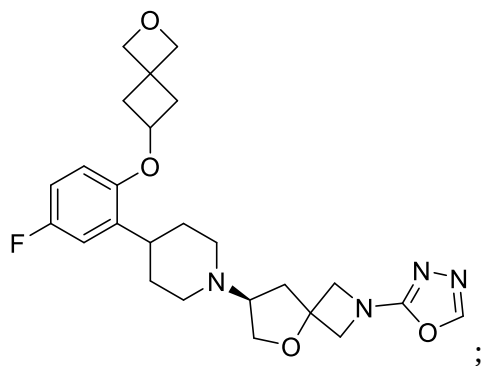
(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano; y

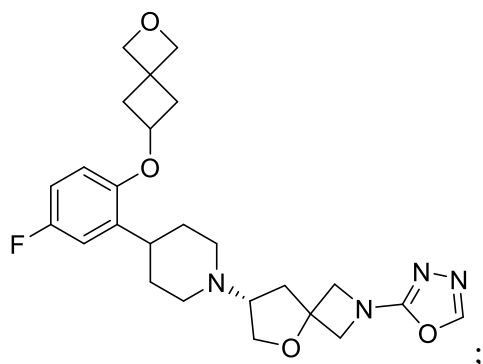
(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

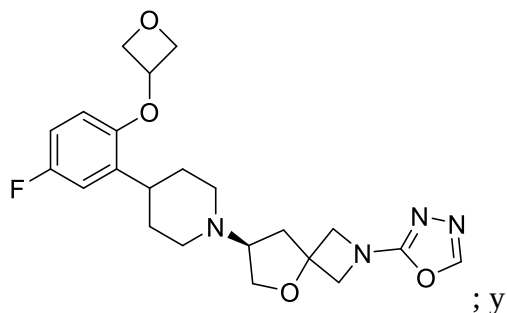
(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



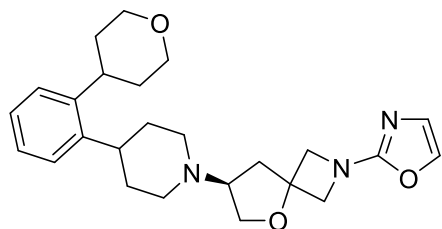
(R)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)oxy)-5-fluorophenyl)piperidin-1-yl)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



(S)-7-(4-(5-fluor-2-(oxetan-3-iloxy)fenil)piperidin-1-yl)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:

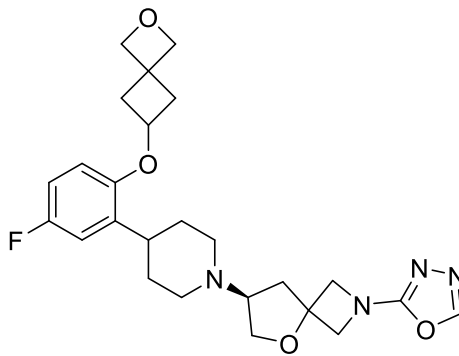


(S)-2-(oxazol-2-yl)-7-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)fenil)piperidin-1-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



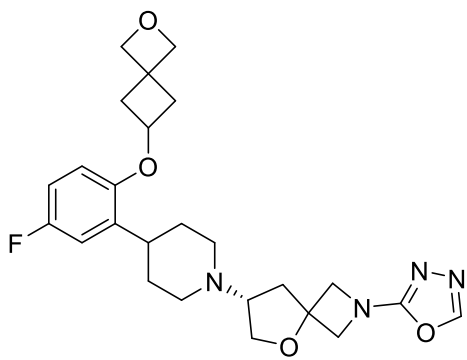
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el compuesto es (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano,



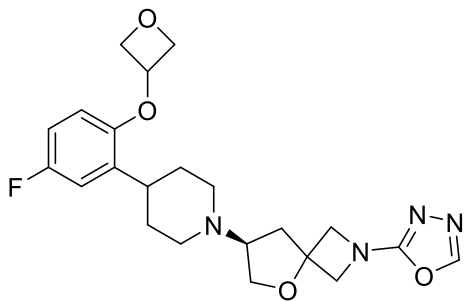
que tiene la siguiente estructura: , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el compuesto es (R)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



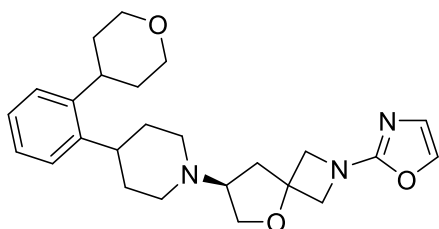
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el compuesto es (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-ilo)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el compuesto es (S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

En una forma de realización, se proporciona en el presente documento un método para el tratamiento de la psicosis que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que necesita su tratamiento. En algunas formas de realización, la psicosis se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, la psicosis está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización, se proporciona en este documento un método para el tratamiento de disfunción cognitiva que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesite su tratamiento. En algunas formas de realización, la disfunción cognitiva se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características

psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, la disfunción cognitiva está asociada a la enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización, se proporciona en el presente documento un método para el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesita su tratamiento. En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer. En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético es el síndrome de Tourette, corea o discinesia tardía.

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

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antidepresivo para un sujeto que necesite su tratamiento.

En una forma de realización, en el presente documento 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 eficaz de un compuesto proporcionado en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en conjunto con terapia psicosocial o conductual asistida por computadora.

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una

terapia. En una realización adicional, la terapia se selecciona de una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4.

En otra forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una afección, enfermedad o trastorno relacionado con M4.

En otra forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en psicosis. En algunas formas de realización, la psicosis se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, la psicosis está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la disfunción cognitiva. En algunas formas de realización, la disfunción cognitiva se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, la disfunción cognitiva está asociada a la enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el trastorno del movimiento hiperkinético. En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer. En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético es el síndrome de Tourette, corea o discinesia tardía.

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en trastornos por uso de sustancias.

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una afección, enfermedad o trastorno que se trata con un agonista del receptor M4. En determinadas formas de

realización, el uso se realiza junto con una terapia psicosocial o conductual asistida por computadora.

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

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno del movimiento hiperkinético. En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción cognitiva. En algunas formas de realización, la disfunción cognitiva se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En otra forma de realización, la disfunción cognitiva se asocia con la enfermedad de Alzheimer.

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

5. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIG. 1** ilustra el efecto del Ejemplo 1A y del Ejemplo 2L sobre la hiperactividad en ratones inducida por el estimulante d-anfetamina utilizando un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratón.

La **FIG. 2** ilustra el efecto del Ejemplo 3C y del Ejemplo 3D sobre la hiperactividad en ratones inducida por el estimulante d-anfetamina utilizando un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratón.

La **FIG. 3** ilustra el efecto del Ejemplo 4A y el Ejemplo 5G sobre la hiperactividad en ratones inducida por el estimulante d-anfetamina utilizando un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetamina en ratón.

6. DESCRIPCIÓN DETALLADA

1. Definiciones

"Alquilo", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monovalente que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₃ 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 ramificaciones. Los 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", como se utiliza en este documento, se refiere a un sistema de anillo 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 C₃₋₇ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Halo" o "halógeno" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo flúor, cloro o bromo.

"Haloalquilo", como se utiliza en este documento, 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, monofluormetilo, difluoretilo y trifluormetilo.

"Heteroarilo", como se utiliza en este documento, se refiere a un sistema de anillo aromático 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 anillo en los que un anillo heteroarilo está fusionado con un anillo fenilo. El heteroarilo incluye, pero no se limita a, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (incluidos 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo), tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (incluidos 1,3, 4 – tiadiazolil), furanilo, furanzanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo (incluidos 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-pirrol[2,3-b]piridinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo y similares.

"Heteroarilo de 5–6 miembros", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo definido anteriormente, que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y que contiene 1 a 4 heteroátomos. Ejemplos de 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", como se utiliza en este documento, se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Heterocíclico" o "heterocicloalquilo" como se utiliza en el presente documento 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 los que un átomo de azufre se oxida para formar SO o SO₂. Los grupos heterocíclicos pueden ser 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 con puentes. 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, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, oxatolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-tiopiran1,1-dióxido, 1,4-diazepanilo y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos con puentes incluyen 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo y similares. Los ejemplos de grupos espiroheterocíclicos incluyen 2-oxaspiro[3.3]heptanilo y similares.

"Heterocíclico de 4 a 6 miembros" o "heterocicloarilo de 4 a 6 miembros" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo heterocíclico como se define anteriormente, que tiene de 4 a 6 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos. Los ejemplos de heterocíclicos de 4 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, oxetanilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,4-diazepanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y similares.

"Heterocíclico de 5 a 6 miembros" o "heterocicloarilo de 5 a 6 miembros" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo heterocíclico como se definió anteriormente, que tiene de 5 a 6 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos. Los ejemplos de heterocíclico de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,4-diazepanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y similares.

"Heterocíclico de 3 a 9 miembros" o "heterocicloarilo de 3 a 9 miembros" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo heterocíclico como se definió anteriormente, que tiene de 3 a 9 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos. Los ejemplos de heterocíclicos de 3-9 miembros incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,4-diazepanilo, 2-oxaspiro[3.3]heptanilo, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanilo y similares.

"Opcionalmente sustituido" como se utiliza en este documento indica que un grupo, tal como un alquilo, heteroarilo y heterocíclico, puede estar sin sustituir o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se define en la Fórmula (I).

"Sal" o "sales" como se utiliza en este documento se refiere a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto proporcionado en este documento. Las "sales" incluyen en particular las "sales farmacéuticamente aceptables". "Sales farmacéuticamente aceptables", como se utiliza en este documento, se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las

propiedades de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) y, que típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. El experto en la materia apreciará que se pueden preparar sales, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I). Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

Se pueden formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar 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 toluensulfónico, ácido sulfosalicílico y similares.

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

En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en acetato, ascorbato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, caprato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, 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/hidrogeno fosfato/dihidrogeno fosfato, poligalacturonato, propionato, sebacato, estearato, succinato, sulfosalicilato, sulfato, tartrato, tosilato, trifenatato, sal trifluoracetato o xinafoato. En determinadas formas de realización, en el presente documento se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en forma de sal de formiato o citrato.

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

"Isómero óptico" o "estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereoisoméricas que pueden existir para un compuesto dado proporcionado en este documento e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por tanto, los compuestos proporcionados en el presente documento 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 presentarse en 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 racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. Se pretende que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) proporcionados en este documento incluyan todos estos estereoisómeros posibles, incluidas mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los estereoisómeros (*R*) y (*S*) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver utilizando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede tener una configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis* o *trans*. También se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) puede estar presente en forma racémica o enriquecida enantioméricamente, por ejemplo la configuración (*R*)–, (*S*)– o (*R, S*)–. En ciertas formas de realización, 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 de átomos con dobles enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma *cis*– (*Z*)– o *trans*– (*E*) –.

En consecuencia, un compuesto proporcionado en este documento puede estar en forma de uno de los posibles estereoisómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los

mismos, por ejemplo, como estereoisómeros geométricos (*cis* o *trans*) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de estereoisómeros puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros, diastereómeros, racematos geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

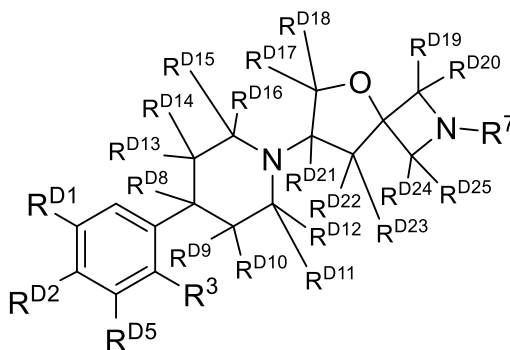
Los racematos resultantes de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) o de sus intermediarios pueden resolverse en las antípodos ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, puede emplearse un resto básico para disolver los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) en sus antípodos ópticas, por ejemplo, mediante 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 intermedios racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Cualquier fórmula dada en este documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionados. Los isótopos que pueden incorporarse en compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluyen, por ejemplo, isótopos de hidrógeno.

Además, la incorporación de ciertos isótopos, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico o la tolerabilidad. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto proporcionado en este documento. La concentración de deuterio puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. "Factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto

proporcionado en este documento se indica 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). Debe entenderse que el término "factor de enriquecimiento isotópico" puede aplicarse a cualquier isótopo de la misma manera que se describe para el deuterio.

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



(Ic)

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

Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I respectivamente. En consecuencia, debe entenderse que los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) incluyen compuestos que incorporan uno o más de cualquiera de los isótopos mencionados anteriormente, incluidos, por ejemplo, isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que los isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)

incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de acuerdo con la Fórmula (I) generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y preparaciones adjuntos utilizando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar del reactivo no-marcado previamente empleado.

"Administración" y "que administra" y "administrar" como se utiliza en el presente documento se refieren a la manera en que un compuesto proporcionado en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I)) se presenta a un sujeto.

"Sujeto" o "paciente", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un organismo vivo que padece una o más de las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento que pueden tratarse mediante la administración de una composición farmacéutica descrita en el presente documento. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos (por ejemplo, seres humanos y animales tales como perros, vacas, caballos, monos, cerdos, cobayas, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos). En determinadas formas de realización, el sujeto es un primate. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, corre el riesgo de padecer o potencialmente es capaz de padecer una enfermedad descrita en el presente documento. En formas de realización particulares, el sujeto es un ser humano adulto de al menos aproximadamente 18 años de edad. En formas de realización particulares, el sujeto es un ser humano adulto de aproximadamente 18 a aproximadamente 75 años de edad. En algunas formas de realización, el sujeto es un niño humano de hasta aproximadamente 18 años de edad.

"Tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, como se utiliza en el presente documento, se refiere a paliar, aliviar, retrasar, reducir, revertir o mejorar al menos un síntoma de una afección en un sujeto. El término "tratar" 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 empeorar una afección. En ciertas formas de realización, el término "tratar" se refiere a paliar, aliviar, retrasar la progresión, reducir, revertir o mejorar al menos un síntoma de una condición seleccionada de psicosis, incluida 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 hiperkinético, que incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Tourette, corea y discinesia 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, como se utiliza en este documento, se refiere al tratamiento profiláctico de la enfermedad o trastorno; o retrasar la aparición o progresión de la enfermedad o trastorno.

"Composición farmacéutica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración oral o parenteral.

"Portador farmacéuticamente aceptable", como se utiliza en este documento, se refiere a una sustancia útil en la preparación o uso de una composición farmacéutica e incluye, por ejemplo, diluyentes, disolventes, medios de dispersión, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, agentes isotónicos, agentes amortiguantes, emulsionantes, agentes retardadores de la absorción, sales, estabilizadores de fármacos, aglutinantes, excipientes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes humectantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes y combinaciones de los mismos, como sabrán los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049–1070).

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto proporcionado en el presente documento como se utiliza en este documento se refiere a una cantidad del compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, aumentará la actividad de una enzima o proteína, o mejorará los síntomas, aliviará las afecciones, retardará o retrasará la progresión de la enfermedad, o prevenirá una enfermedad, etc. En una forma de realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto proporcionado en el presente documento que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, prevenir y/o mejorar al menos parcialmente una afección, un trastorno o una enfermedad (i) mediada por M4, o (ii) asociada con la actividad de M4, o (iii) caracterizada por la actividad

(normal o anormal) de M4; o (2) aumentar la actividad de M4. En otra forma de realización, el término "una cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto proporcionado en el presente documento que, cuando se administra a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para aumentar la actividad de M4.

"Inhibir", "inhibición" o "que inhibe" como se utiliza en este documento se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico.

Un sujeto "necesita" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en la calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

"Trastorno por uso de sustancias" o "SUD", como se utiliza en este documento, se define con referencia a los criterios de DSM-5 (es decir, de acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5^o Edición, Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013; en lo sucesivo "DSM-5"), cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento como referencia. El término "trastorno por uso de sustancias", como se utiliza en este documento, se define como cuando el uso recurrente de alcohol y/o drogas causa un deterioro clínicamente y funcionalmente significativo, como problemas de salud, discapacidad y falta de cumplimiento de las principales responsabilidades en el trabajo, la escuela o el hogar. De acuerdo con el DSM-5, un diagnóstico de trastorno por uso de sustancias se basa en la evidencia de un control deficiente, deterioro social, uso de riesgo y criterios farmacológicos. El trastorno por consumo 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" como se utiliza en este documento se refiere, pero no se limita a, terapia cognitiva conductual (por ejemplo, como se describe en *Arch. Gen. Psychiatry* 1999; 56:493–502), terapia interpersonal (por ejemplo, como se describe en *Psychol Addict Behav* 2009; 23(1): 168–174), terapia basada en el manejo de contingencias, por ejemplo, como 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, como se describe en *Drug Alcohol Depend* 2004; 74:1–13), terapia basada en entrevistas motivacionales (por ejemplo, como se

describe en *J. Consul. Clin. Psychol.* 2001; 69(5): 858–62), terapia basada en la mejora de la motivación (por ejemplo, como se describe en *Drug Alcohol Depend* 2007, 91:97–101) o terapia basada en la meditación, como la terapia basada en la meditación trascendental (por ejemplo, como se describe en *Addiction* 2004; 99(7):862–874 o *J. Consul. Clin. Psychol.* 2000; 68(3): 515–52); en particular, la terapia basada en el manejo de contingencias.

"Tratamiento psicológico estandarizado" o "apoyo psicológico estandarizado" como se utiliza en este documento se refiere a sesiones de asesoramiento estándar, por ejemplo, una vez a la semana, en particular asesoramiento centrado en el consumo de cocaína.

"Asistido por computadora" o "asistencia por computadora" como se utiliza en este documento se refiere a 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 lo contrario, "un compuesto proporcionado en este documento" o "compuestos proporcionados en el presente documento" se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sus subfórmulas, incluida la Fórmula (Ia), (Ib) y (Ic), y cualquier compuesto ejemplificado y sus sales, así como todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), rotámeros, tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluidas sustituciones de deuterio), así como restos formados inherentemente.

“Un”, “una/o”, “el/la” y términos similares como se utilizan en este documento (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en este documento 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 requiera lo contrario, la palabra "comprenden", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", debe entenderse que implica la inclusión de un número entero o paso o grupo de números enteros o pasos establecidos, pero no la exclusión de ningún otro número entero o paso o grupo de números enteros o pasos.

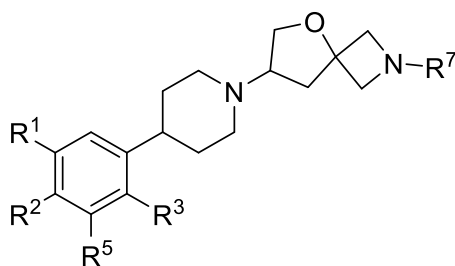
Si hay una discrepancia entre una estructura representada y un nombre químico dado a esa estructura, la estructura representada debe recibir más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indican con, por ejemplo, líneas en negrita o

discontinuas, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la estructura de la parte de la estructura.

Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en este documento está destinado simplemente a iluminar mejor la invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

2. Compuestos

En una forma de realización, en el presente documento 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_{1-3} opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con un heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros,

heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C_{1-3} ,

heterocicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-OH$,

cicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con un $-OH$, o

$-OR^4$;

R^4 es

alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R⁶,

heterocicloalquilo de 3 a 9 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos R⁶, o

cicloalquilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos, o tres R⁶;

R⁵ es halógeno o hidrógeno;

cada R⁶ es independientemente

halógeno,

–OH,

–OCH₃,

–C(CH₃)₂OH,

–CH₂OH,

ciano,

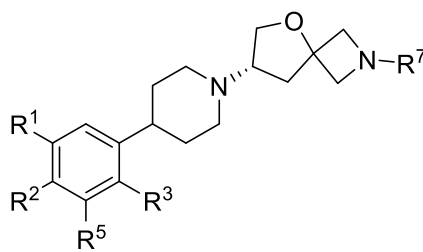
alquilo C₁–C₄ opcionalmente sustituido, dicho alquilo está opcionalmente sustituido con –OH,

heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, dicho heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, –OH, –OCH₃, y alquilo C₁₋₃, o

heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁₋₃; y

R⁷ es heteroarilo de 5 miembros.

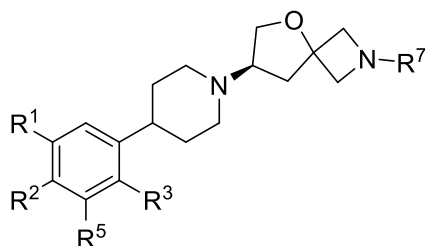
En una forma de realización, en el presente documento se proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia)



(Ia)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



(Ib)

o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, R^1 se selecciona del grupo que consiste en H, cloro y flúor.

En otra forma de realización, R^1 es flúor.

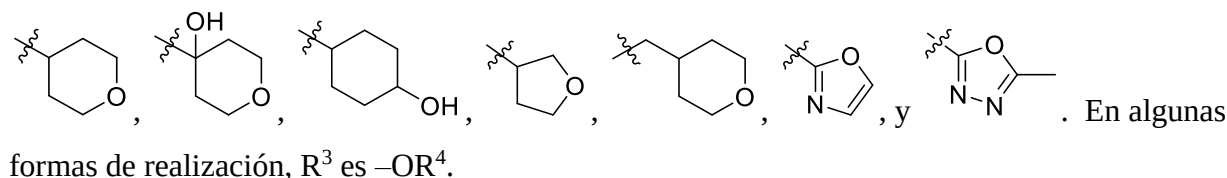
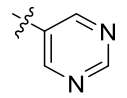
En una forma de realización, R^2 es H o flúor.

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

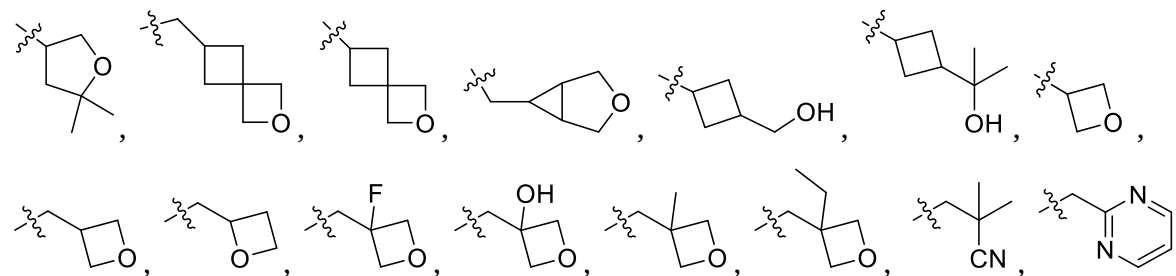
En una forma de realización, R^1 , R^2 , y R^5 son H.

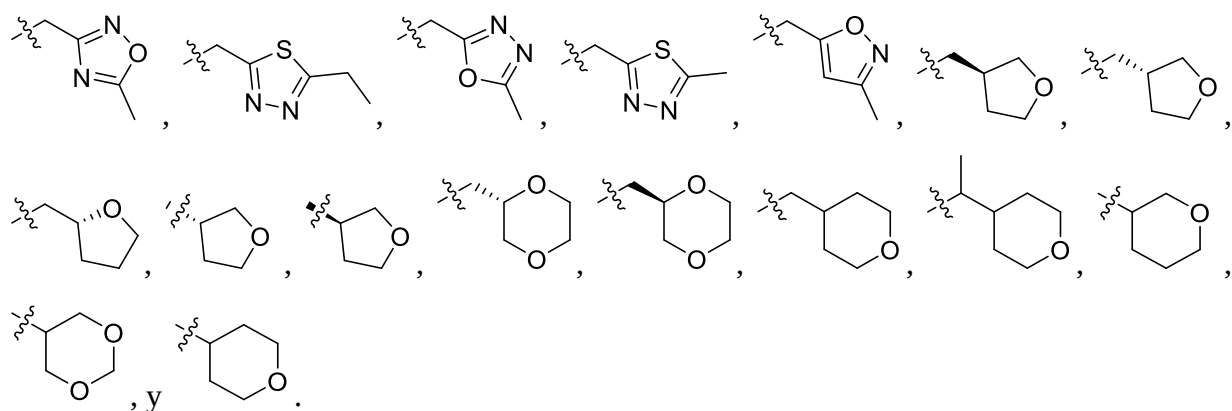
En una forma de realización, R^2 y R^5 son H.

En una forma de realización, R^3 se selecciona del grupo que consiste en:

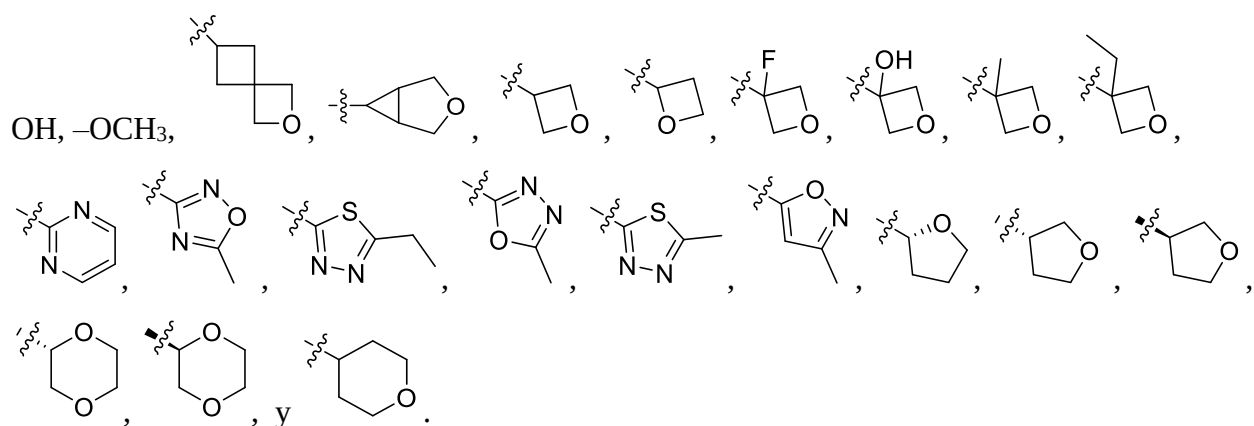


En una forma de realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en CH_3 , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$. En algunas formas de realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

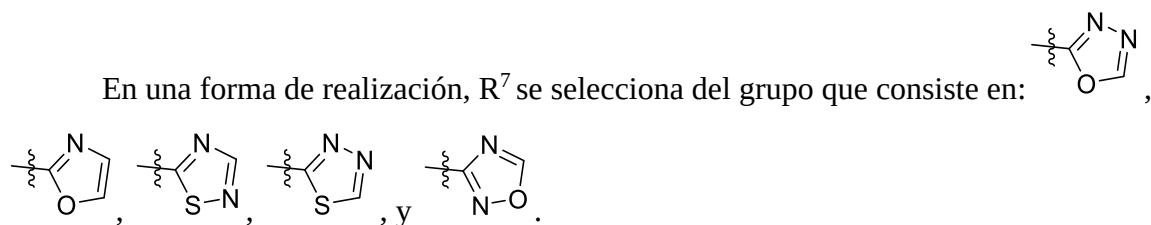




En otra forma de realización, R^4 es alquilo C_1-C_5 y R^6 es independientemente ciano, –



En una forma de realización, R^7 se selecciona del grupo que consiste en:



En una forma de realización, se proporciona en el presente documento un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

5-((S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-3-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo;

(S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((1,3-dioxan-5-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((5-ethyl-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-3-((2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)metil)oxetan-3-ol;

2-((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(7S)-7-(4-(2-((3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-3,5-difluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1S,4r)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1S,4r)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1S,4r)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(4-flúor-2-(1-(2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1S,3r)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

2-((1S,3r)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol;

(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

Sal formiato de (S)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

(S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol;

(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol;

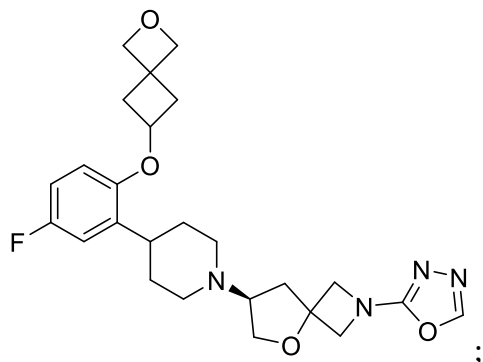
(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano;

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano; y

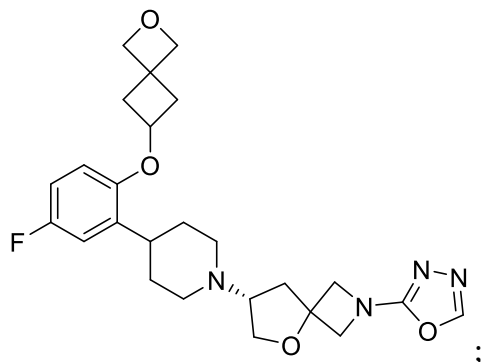
(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

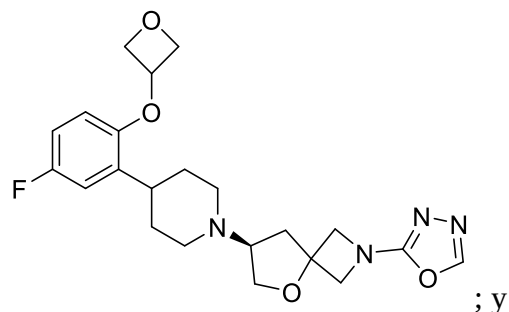
(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



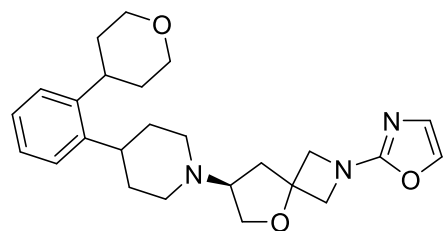
(R)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:

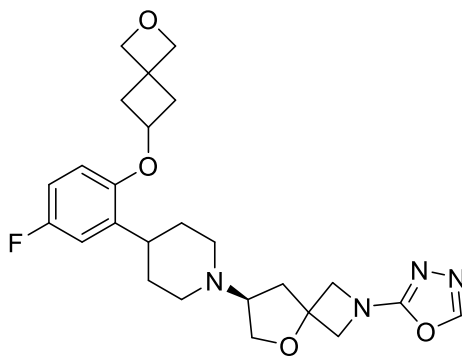


(S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

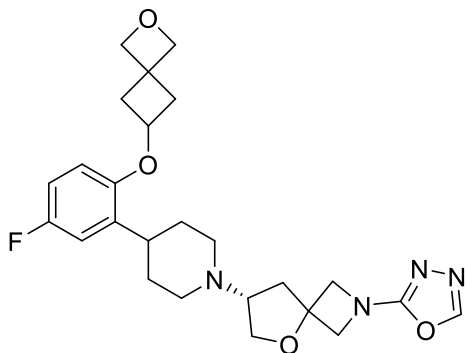
En ciertas formas de realización, el compuesto es (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano,



que tiene la siguiente estructura:

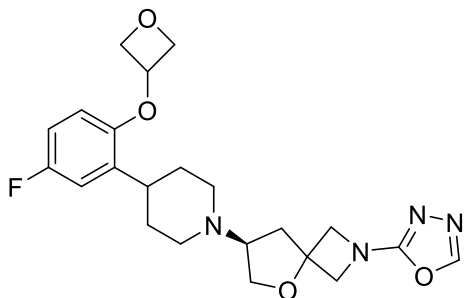
farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el compuesto es (R)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



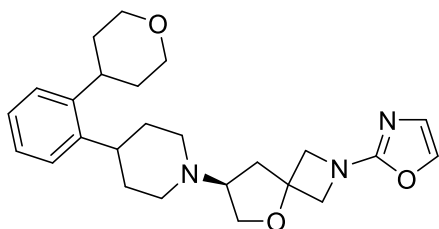
, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el compuesto es (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas formas de realización, el compuesto es (S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano, que tiene la siguiente estructura:



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una forma de realización, se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo..

3. Composiciones farmacéuticas

En una forma de realización, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en este documento, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización, en el presente documento se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización, en el presente documento 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 forma de realización adicional, la composición comprende al menos dos portadores farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en este documento. La composición farmacéutica se puede formular para vías de administración particulares tales como la administración oral, administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, infusión, administración transdérmica o tópica) y administración rectal. La administración tópica también puede pertenecer a la inhalación o la aplicación intranasal. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se pueden preparar en forma sólida (que incluyen, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (que incluyen, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Los comprimidos pueden revestirse con película o revestirse entéricamente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son comprimidos o cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto 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 calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también
- 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 sódica o mezclas efervescentes; y
- e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y endulzantes.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento pueden estar en dosis unitarias de aproximadamente 1–1000 mg de ingrediente(s) activo(s) para un sujeto de

aproximadamente 50 a 70 kg, o aproximadamente 1–500 mg o aproximadamente 1–250 mg o aproximadamente 1–150 mg. o alrededor de 0,5–100 mg, o alrededor de 1–50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto o la composición farmacéutica del mismo dependen de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, el trastorno o enfermedad o la gravedad de los mismos que se están tratando. Un médico, clínico o veterinario con experiencia puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son pruebas *in vitro* e *in vivo* demostrables utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden aplicar *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas, e *in vivo* por vía enteral, parenteral, ventajosamente intravenosa, por ejemplo, como suspensión o en solución acuosa. La dosis *in vitro* puede oscilar entre aproximadamente concentraciones 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede variar dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,1–500 mg/kg o entre aproximadamente 1–100 mg/kg.

4. Métodos de Uso

En una forma de realización, los compuestos proporcionados en el presente documento están en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y tienen actividad como agonistas del receptor muscarínico M4. En una forma de realización específica, en el presente documento 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 el presente documento es que son altamente selectivos para el receptor M4, en relación con los subtipos de receptores M1, M2 y M3 y, por lo tanto, se cree que retienen su actividad deseada en el cerebro pero no producen efectos secundarios colinérgicos no deseados. La actividad muscarínica de los compuestos proporcionados en este documento se puede determinar utilizando el ensayo de flujo de CHRM4 Ca^{++} descrito en la Sección 8.2 a continuación.

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

- Psicosis, incluida 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 hiperkinético, que incluyen, pero no se limitan a, síndrome de Tourette, corea y discinesia 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.

En una forma de realización, en el presente documento se proporciona un método para tratar una afección, enfermedad o trastorno que se trata por un agonista del receptor M4 que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesite tratamiento del mismo. En una forma de realización adicional, la afección, enfermedad o trastorno es 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 forma de realización específica, la psicosis está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

En otra forma de realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar un trastorno del movimiento hiperkinético, tal como el síndrome de Tourette, corea o discinesia tardía, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que necesite tratamiento del mismo. En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión

psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En una forma de realización específica, el trastorno del movimiento hiperkinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

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

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

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

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

específica, el trastorno del movimiento hiperkinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

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

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

En otra forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento. En una forma de realización adicional, el medicamento es para el tratamiento de una afección, enfermedad o trastorno que se trata mediante un agonista del receptor M4. En otra forma de realización, la afección, enfermedad o trastorno es 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 forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético, tal como el síndrome de Tourette, corea o discinesia tardía. En algunas formas de realización, el trastorno del movimiento hiperkinético se asocia con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, depresión psicótica, trastorno bipolar con características psicóticas, enfermedad de Alzheimer o demencia frontotemporal. En una forma de realización específica, el trastorno del movimiento hiperkinético está asociado con la enfermedad de Alzheimer.

En otra forma de realización, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de disfunción cognitiva, por ejemplo disfunción cognitiva asociada con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, demencia

frontotemporal, trastorno esquizoafectivo o depresión. En una forma de realización específica, la disfunción cognitiva está asociada con la enfermedad de Alzheimer.

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

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

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

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

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

Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse simultáneamente con, o antes o después, de uno o más de otros 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 que los otros agentes. Un agente terapéutico es, por ejemplo, un compuesto químico, péptido, anticuerpo, fragmento de anticuerpo o ácido nucleico, que es terapéuticamente activo o mejora la actividad terapéutica cuando se administra a un sujeto en combinación con un compuesto proporcionado en este documento.

En las terapias de combinación proporcionadas en este documento, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) y el otro agente terapéutico se pueden fabricar y/o formular por el mismo o diferentes fabricantes. Además, los compuestos proporcionados en este documento y el otro agente terapéutico se pueden combinar en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo, durante la administración secuencial de un compuesto proporcionado en este documento y el otro agente terapéutico.

Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse con un antipsicótico, adecuadamente un antipsicótico de primera generación tal como clorpromazina (torazina), haloperidol, mesoridazina, tioridazina, tiotixeno, pimozida, flufenazina o perfenazina, un antipsicótico de segunda generación tal como clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, asenapina, brexpiprazol, cariprazina, iloperidona, ziprasidona, lurasidona, pimavanserina o paliperidona. En determinadas formas de realización, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse con un antipsicótico y un inhibidor de colinesterasa, tal como donepizil, tartrato de rivastigmina, galantamina, tacrina o memantina. En determinadas formas de realización, un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse con un antipsicótico y un estabilizador del estado de ánimo, tal como litio, divalproex sódico, carbamazepina o lamotrigina.

Un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse con un antidepresivo, adecuadamente un inhibidor selectivo de la recaptación de

serotonina tal como sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, escitalopram, paroxetina o citalopram, un inhibidor de la recaptación de serotonina–norepinefrina tal como vortioxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnacipran, duloxetina o levomilnacipran, un antidepresivo fenilpiperazina tal como nefazodona, vilazodona o trazodona, inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa tales como moclobemida, agonistas de la melatonina, tales como agomelatina, agonista de serotonina tales como mirtazapina, antagonistas del receptor de N–metil–D–aspartato tales como esketamina y ketamina, e inhibidores de monoaminoxidasa 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 junto con un tratamiento psicológico estandarizado, por ejemplo en terapia individual o grupal. En otra forma de realización, un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse junto con terapia psicosocial o conductual, ya sea mediante tratamiento psicológico estandarizado o mediante asistencia por computadora. En cierta forma de realización, la asistencia por computadora se realiza mediante un dispositivo digital o electrónico, como herramientas en línea, teléfonos inteligentes, computadoras portátiles, tabletas, dispositivos inalámbricos o aplicaciones de salud.

En una forma de realización adicional, en el presente documento 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 eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antipsicótico para un sujeto que necesite su tratamiento. En determinadas formas de 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 eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un antipsicótico y un inhibidor de colinesterasa para un sujeto que necesite su tratamiento. En determinadas formas de 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 eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, un antipsicótico y un estabilizador del estado de ánimo para un sujeto que necesite su tratamiento.

En una forma de realización adicional, en el presente documento 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 eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antidepresivo para un sujeto que necesite su tratamiento.

En una forma de realización adicional, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o 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 determinadas formas de realización, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o 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 determinadas formas de realización, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o 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 forma de realización adicional, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o 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 forma de realización adicional, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación 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 determinadas formas de realización, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación 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 colinesterasa. En determinadas formas de realización, se proporciona en la presente el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación 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 forma de realización adicional, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación 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 forma de realización adicional, en el presente documento se proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o 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 conductual o psicosocial asistida por computadora.

En una forma de realización adicional, se proporciona en el presente documento 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 eficaz de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con terapia conductual o psicosocial asistida por computadora.

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

5. Métodos de elaboración

Los compuestos proporcionados en el presente documento se pueden preparar mediante una variedad de métodos, incluida la química estándar. Las vías sintéticas adecuadas se representan en los esquemas siguientes.

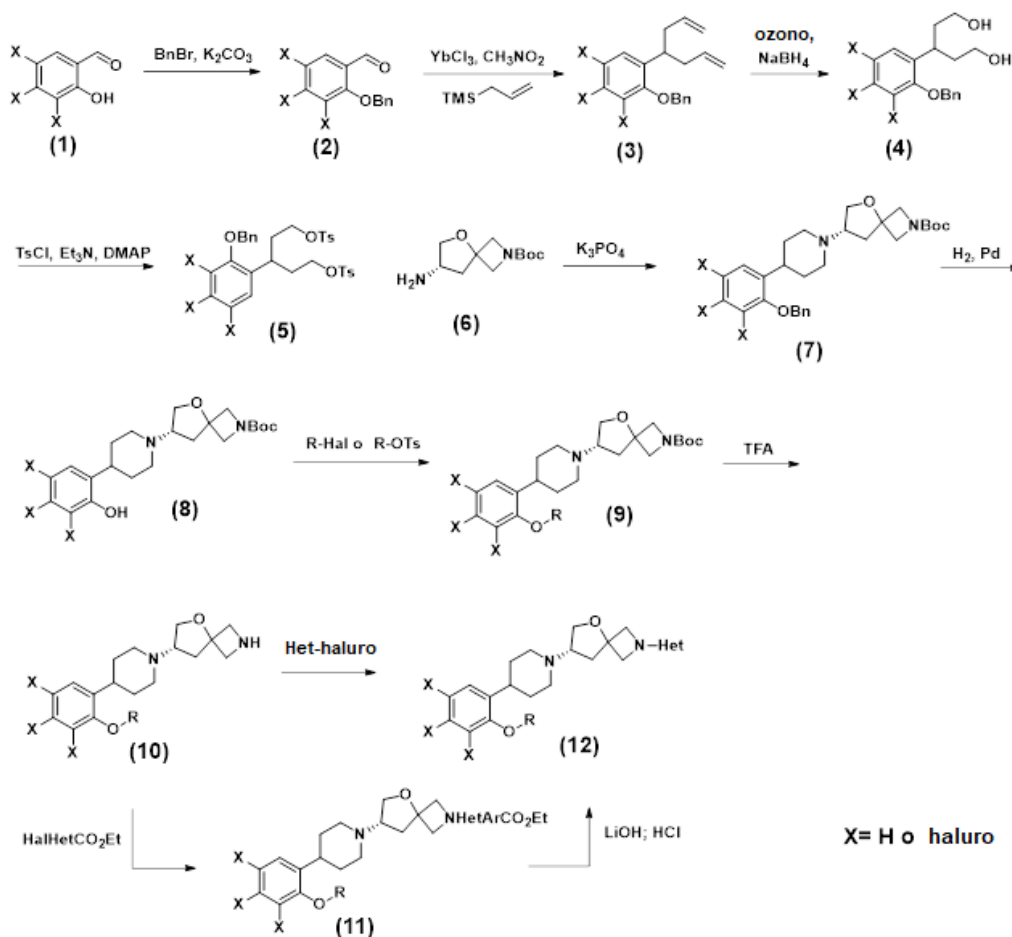
Los compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se establece en parte mediante los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que se

emplean grupos protectores para grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con principios generales o química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (véase T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," Tercera edición, Wiley, New 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 las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, serán consistentes con la preparación de los compuestos proporcionados en el presente documento.

Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos proporcionados en este documento. Por consiguiente, los compuestos proporcionados en el presente documento incluyen ambos posibles estereoisómeros e incluyen no solo compuestos racémicos, sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto proporcionado en el presente documento como un enantiómero o diastereómero único, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermediario o un material de partida se puede realizar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

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

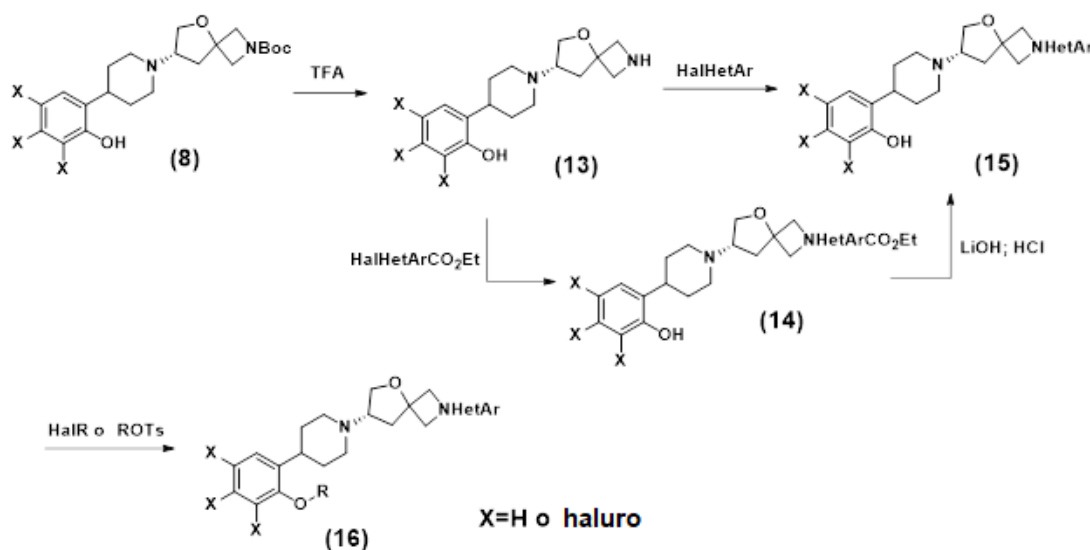
Esquema 1



En el Esquema 1, los fenoles tales como **1** pueden protegerse como bencil éter y proporcionar fenoles protegidos tales como **2**. El aldehído puede luego alilarse doblemente con aliltrimetilsilano en presencia de un ácido de Lewis activante, tal como cloruro de iterbio. Las bis-olefinas resultantes, tales como **3**, pueden oxidarse luego con gas ozono seguido de un agente reductor tal como el borohidruro de sodio para proporcionar dioles tales como **4**. Los alcoholes pueden luego activarse como ésteres *para*-toluenosulfónicos para proporcionar dioles activados como **5** que puede ser desplazado por una amina como **6** para proporcionar aminas terciarias como **7**. El grupo protector bencilo se puede eliminar mediante catálisis de paladio en presencia de hidrógeno para proporcionar fenoles libres como **8** que luego se pueden alquilar con un haluro alifático o tosilato en presencia de una base tal como carbonato de cesio para proporcionar fenoles sustituidos tales como **9**. La amina se puede desproteger con un ácido tal como TFA para proporcionar aminas libres que pueden reaccionar con haluros heteroaromáticos en condiciones de Buchwald Hartwig o de sustitución aromática nucleófila para proporcionar ejemplos tales como **12**. Alternativamente, las aminas tales como **10** pueden reaccionar con

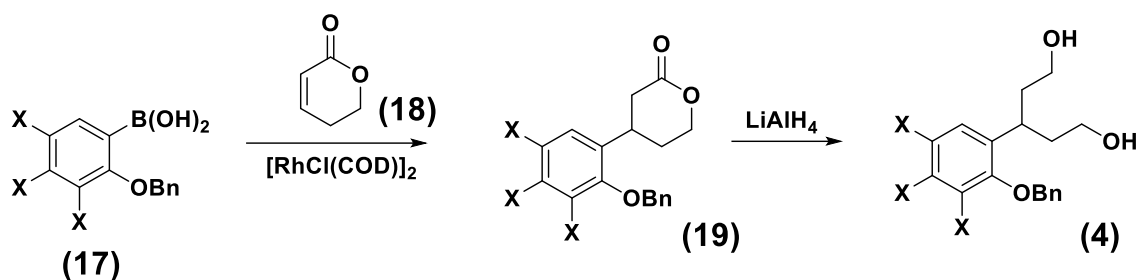
haluros heteroaromáticos que contienen un éster para proporcionar heteroaromáticos tales como **11**. El éster puede entonces ser hidrolizado con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede descarboxilarse con un ácido acuoso tal como HCl para proporcionar ejemplos tales como **12**.

Esquema 2



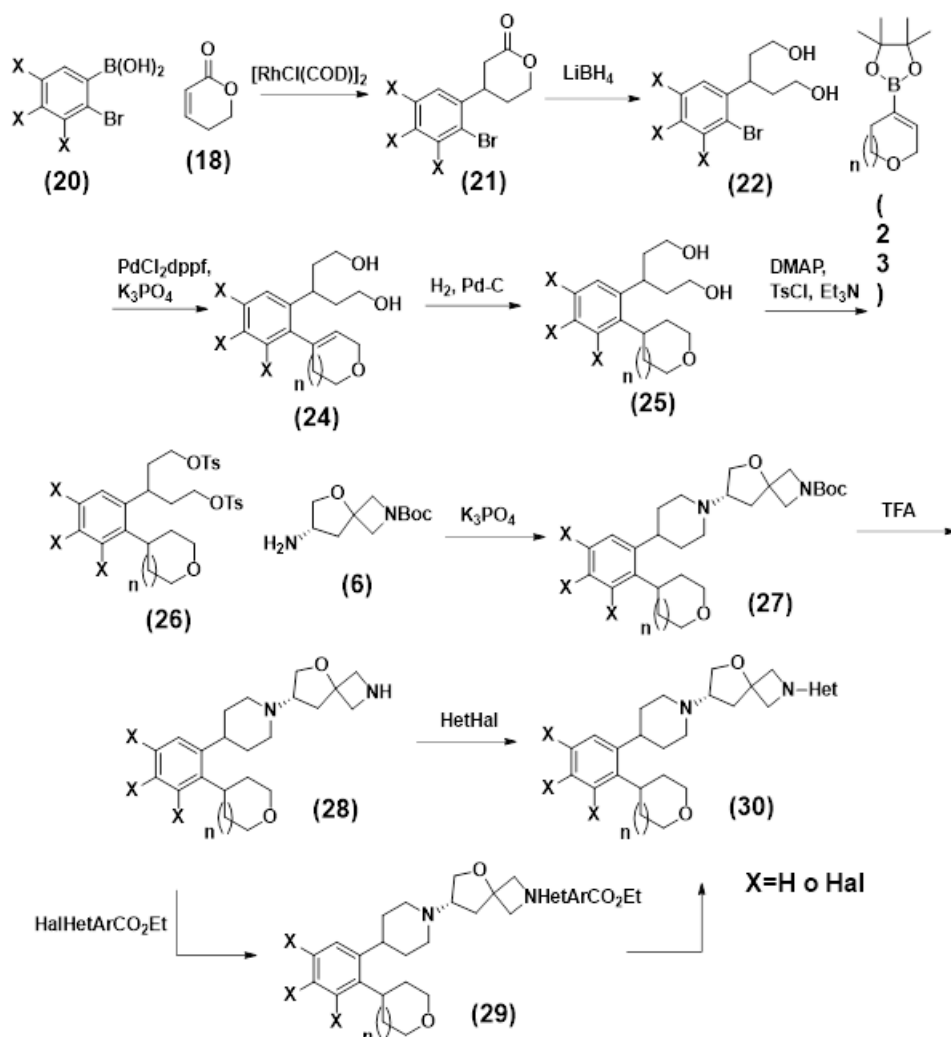
En el esquema 2, los fenoles tales como el **9** pueden desprotegerse con un ácido tal como el TFA y la amina resultante puede reaccionar con un haluro heteroaromático en condiciones de Buchwald Hartwig o de sustitución aromática nucleofílica para proporcionar heteroaromáticos tales como **15**. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un haluro heteroaromático que contiene un éster etílico para proporcionar ésteres tales como **14**. El éster se puede hidrolizar luego con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante se puede descarboxilar con un ácido tal como HCl para proporcionar haluros heteroaromáticos tales como **15**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



En el esquema 3, los ácidos aril borónicos tales como **17** pueden reaccionar con lactonas insaturadas tales como **18** bajo catálisis de rodio para proporcionar lactonas saturadas tales como **19**. La lactona puede luego reducirse con un agente reductor tal como el hidruro de litio y aluminio para proporcionar dioles tales como **4**. Estos dioles pueden luego elaborarse adicionalmente como se muestra en el Esquema 1 o en el Esquema 2. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se muestra en el Esquema 4 a continuación.

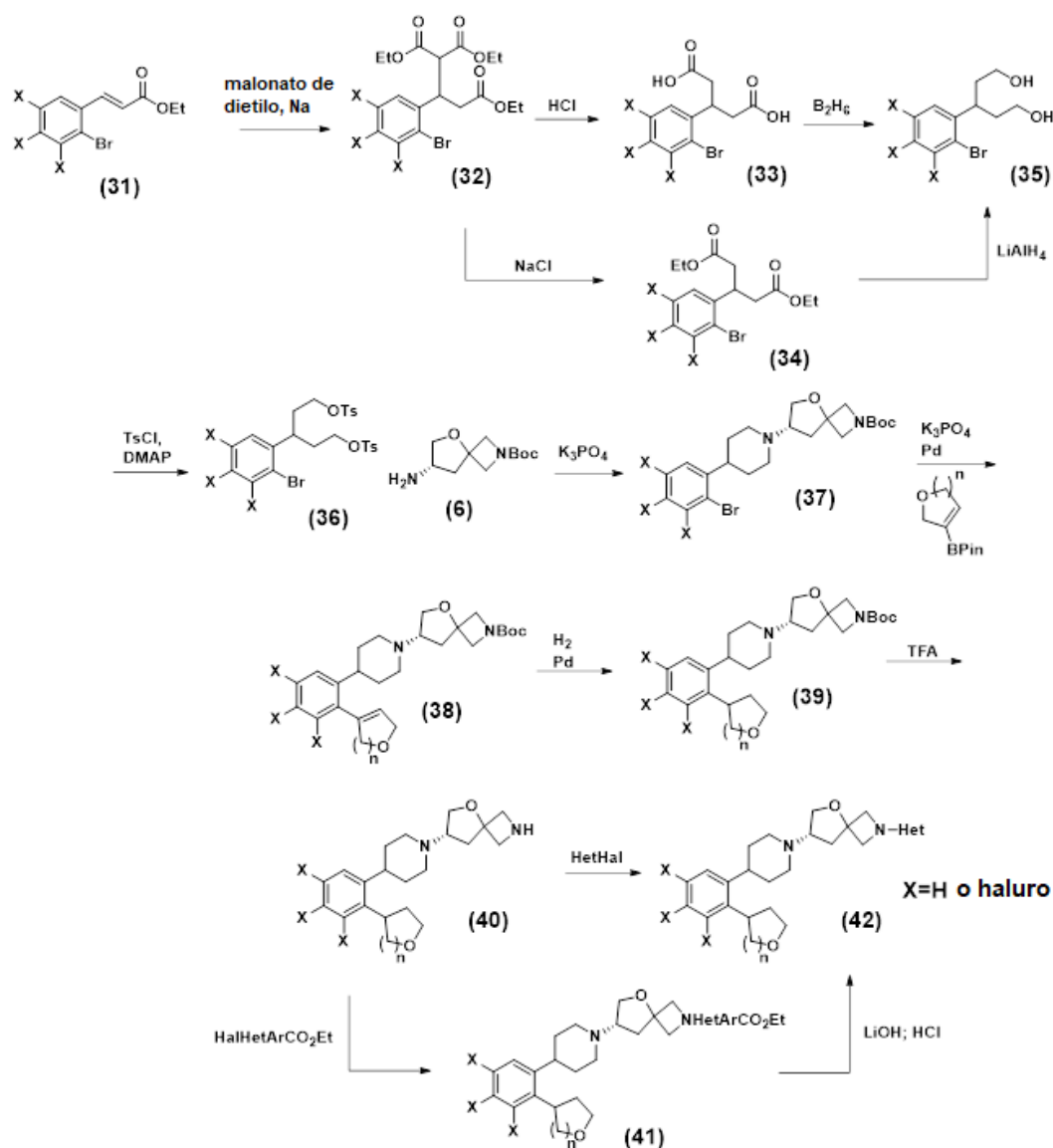
Esquema 4



En el esquema 4, los ácidos arilborónicos tales como **20** pueden reaccionar con una lactona insaturada tal como **19** bajo catálisis de rodio y la lactona **21** saturada resultante se puede reducir con un agente reductor tal como el borohidruro de litio para proporcionar dioles tales como **22**. El diol resultante puede reducirse luego se hace reaccionar con un éster borónico tal como **23** en condiciones de Suzuki-Miyaura para proporcionar un anillo insaturado tal como **24**. La olefina se puede reducir luego con catálisis de paladio en presencia de hidrógeno para proporcionar anillos saturados tales como **25** y los grupos hidroxilo pueden luego activarse con cloruro de tosilo para proporcionar dioles activados tales como **26**. Los grupos tosilo se pueden desplazar con una amina tal como **6** en presencia de una base tal como fosfato de potasio para proporcionar una amina terciaria tal como **27**. La amina puede desprotegerse con un ácido tal como TFA y la amina resultante **28** puede reaccionar con un haluro heteroaromático en condiciones de Buchwald Hartwig o de sustitución aromática nucleofílica para proporcionar

ejemplos tales como **30**. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un haluro heteroaromático que contiene un éster para proporcionar ésteres etílicos tales como **29** y el éster puede hidrolizarse con un ácido acuoso tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede descarboxilarse con un ácido acuoso tal como HCl para proporcionar ejemplos tales como **30**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se muestra en el Esquema 5 que se muestra a continuación.

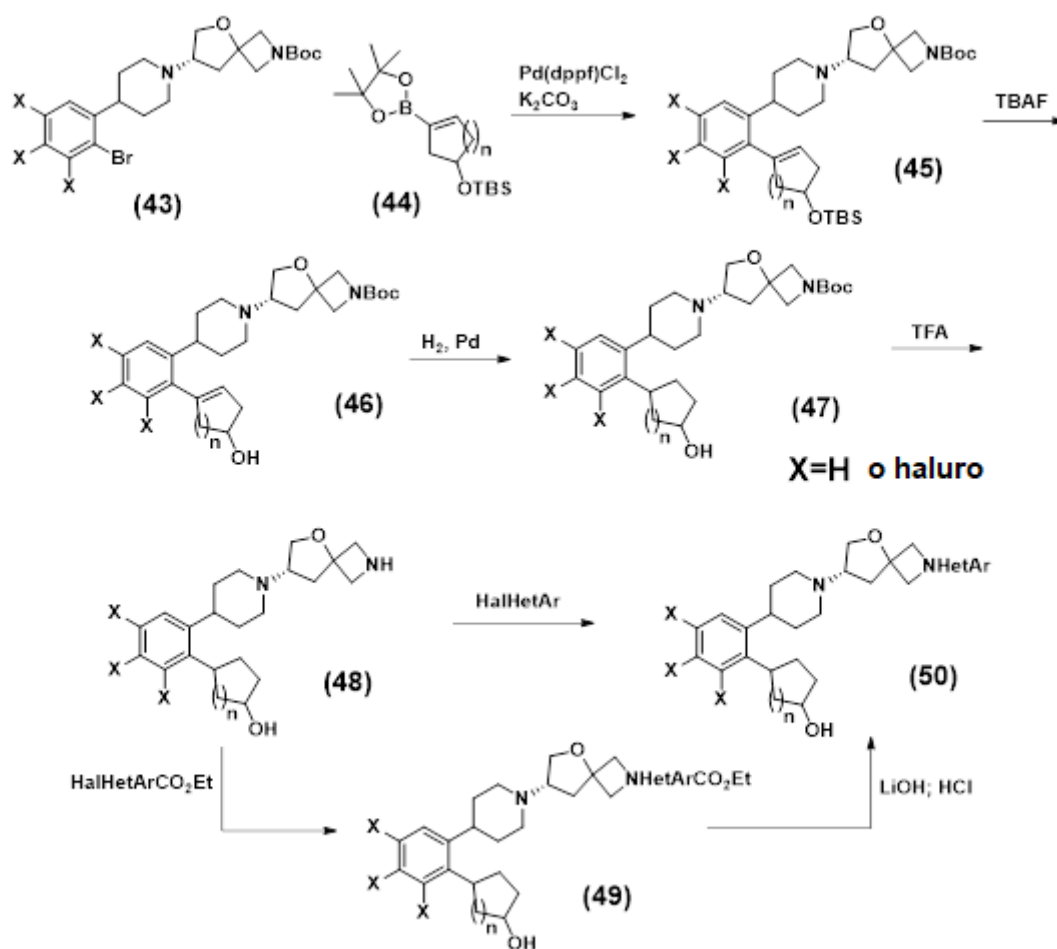
Esquema 5



En el esquema 5, los ésteres insaturados tales como **31** se pueden hacer reaccionar con malonato de dietilo en presencia de un metal reductor tal como el sodio para proporcionar los

triésteres tales como **32**. El éster puede luego hidrolizarse y descarboxilarse con un ácido tal como HCl para proporcionar diácidos tales como **33**. Los ácidos pueden luego reducirse con borano para proporcionar dioles tales como **35**. Alternativamente, el éster puede descarboxilarse para proporcionar diésteres tales como **34** y los ésteres pueden reducirse con un agente reductor como borohidruro de litio para proporcionar dioles tales como **35**. Los dioles tales como **35** se pueden activar como tosilatos con cloruro de tosilo y los dioles activados **36** pueden reaccionar con una amina tal como **6** para proporcionar aminas terciarias tales como **37**. Los bromuros tales como **37** pueden reaccionar con ésteres borónicos de pinacol para proporcionar anillos insaturados tales como **38**. La olefina se puede reducir luego con catálisis de hidrógeno y paladio para proporcionar anillos saturados tales como **39** y luego se puede desproteger la amina con un ácido tal como TFA. Las aminas libres tales como **40** pueden reaccionar luego con un haluro heteroaromático en condiciones de Buchwald Hartwig o de sustitución aromática nucleofílica para proporcionar ejemplos tales como **42**. Alternativamente, la amina libre puede reaccionar con un haluro heteroaromático que contiene un éster etílico. Los ésteres tales como **41** se pueden hidrolizar luego con un ácido acuoso tal como hidróxido de litio para proporcionar un ácido y luego se pueden descarboxilar con un ácido tal como HCl para generar ejemplos tales como **42**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se describe en el esquema 6 a continuación.

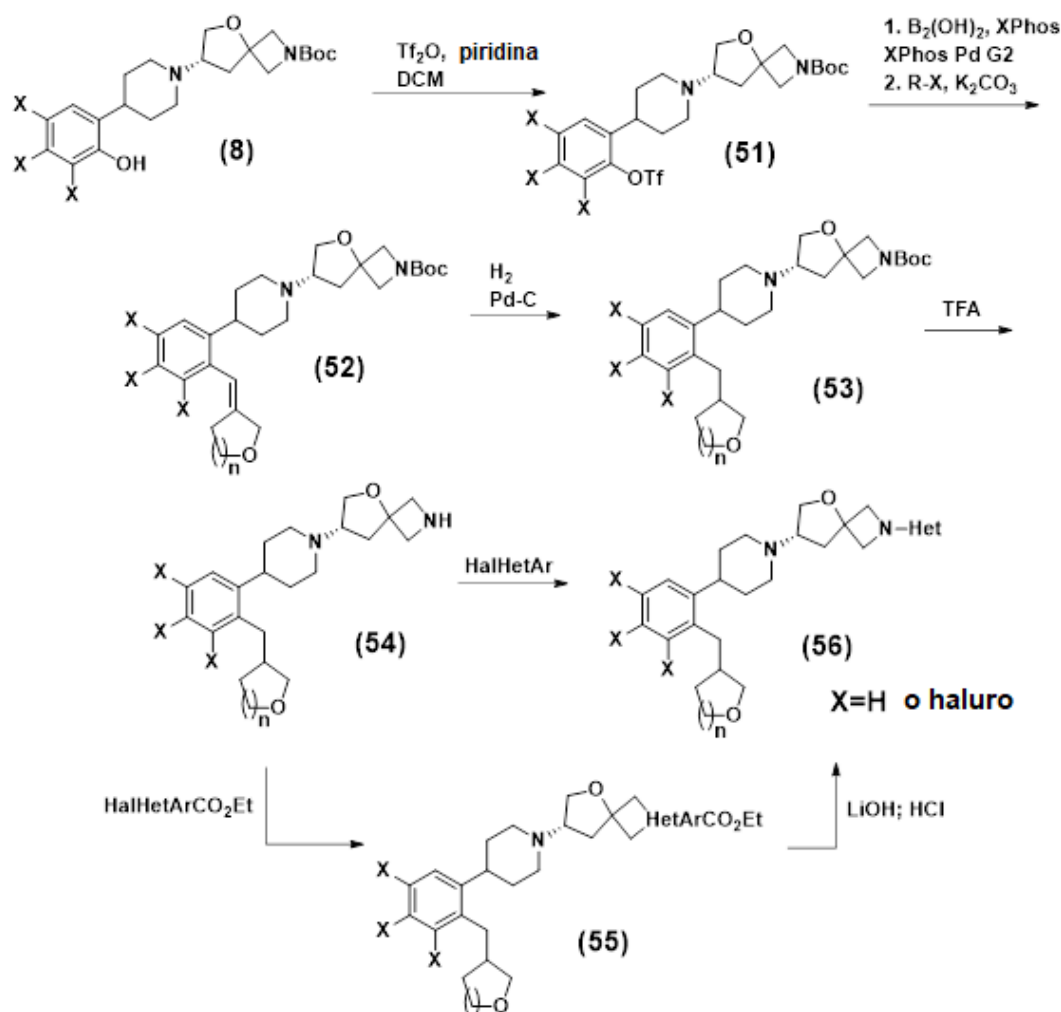
Esquema 6



En el esquema 6, los bromuros de arilo tales como **43** se pueden combinar con ésteres borónicos de pinacol tales como **44** en condiciones de acoplamiento cruzado Suzuki–Miyaura para producir anillos insaturados tales como **45**. A continuación, el alcohol se puede desproteger con una fuente de fluoruro tal como TBAF para proporcionar los alcoholes tales como **46** y la olefina luego se pueden reducir con catálisis de hidrógeno y paladio para producir anillos saturados tales como **47**. La amina luego se puede desproteger con un ácido tal como TFA y la amina libre puede reaccionar luego con un haluro heteroaromático bajo Buchwald Hartwig o condiciones de sustitución aromática nucleofílica para proporcionar ejemplos tales como **50**. Alternativamente, las aminas libres tales como **48** pueden reaccionar con haluros heteroaromáticos que contienen un éster etílico para proporcionar ésteres tales como **49**. El éster puede hidrolizarse luego con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante puede entonces descarboxilarse con un ácido acuoso tal como HCl para proporcionar ejemplos

tales como **50**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento pueden prepararse como se describe en el Esquema 7 a continuación.

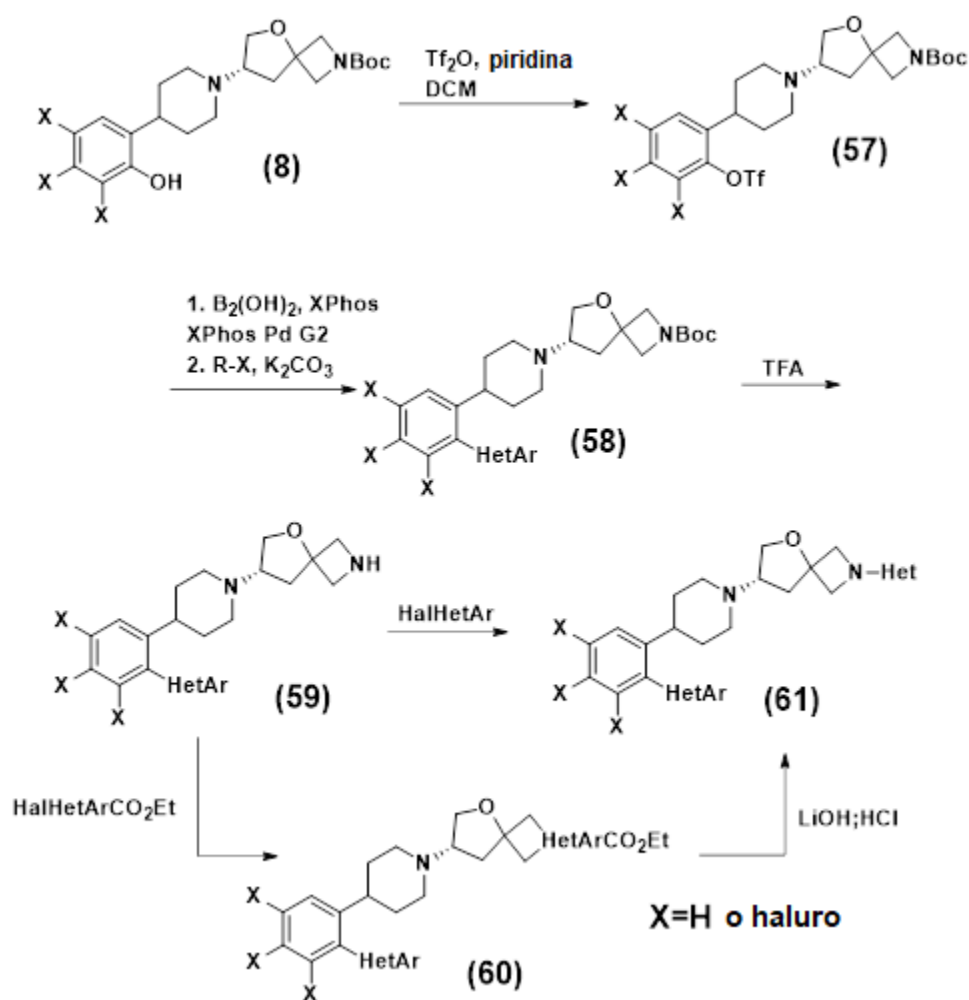
Esquema 7



En el esquema 7, los fenoles tales como **8** se pueden activar tal como con anhídrido trifluormetansulfónico en presencia de una base tal como la piridina para generar el sulfoniléster tal como **51**. El éster de trifluormetilsulfonilo se puede transformar luego en un ácido borónico con tetrahidroxidiboro en presencia de un catalizador de paladio y el ácido borónico correspondiente se puede hacer reaccionar con un haluro en presencia de una base para generar una olefina tal como **52**. Posteriormente, el compuesto se puede reducir con hidrógeno en presencia de catálisis de paladio para proporcionar compuestos saturados tales como **53** y el

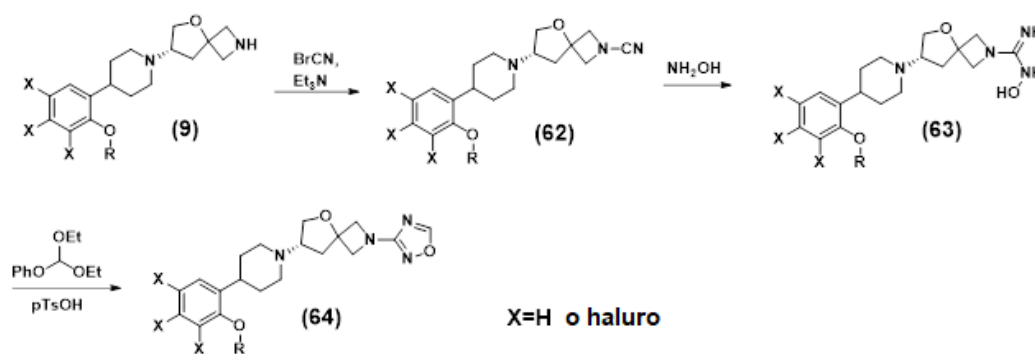
compuesto se puede desproteger posteriormente con un ácido tal como TFA para proporcionar aminos tales como **54**. La amina puede reaccionar con un haluro de arilo en condiciones de Buchwald–Hartwig o de sustitución aromática nucleofílica para generar ejemplos tales como **56**. Alternativamente, aminos tales como **51** pueden reaccionar con un haluro heteroaromático que contiene un éster etílico para proporcionar ésteres tales como **55**. El éster se puede hidrolizar luego con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante se puede descarboxilar con un ácido acuoso tal como HCl para generar ejemplos tales como **56**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se muestra en el Esquema 8 a continuación.

Esquema 8



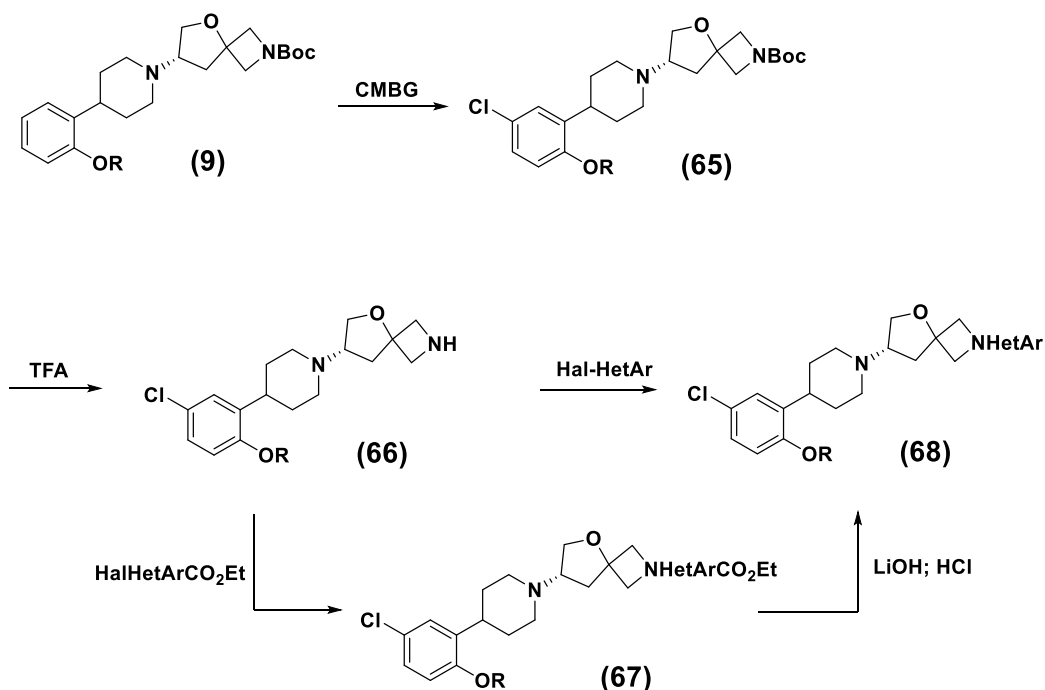
En el esquema 8, los fenoles tales como **8** se pueden activar como ésteres de trifluormetilsulfonilo tales como **57** utilizando anhídrido triflico. El éster activado resultante se puede convertir en un ácido borónico utilizando tetrahidroxidiboro en presencia de paladio y el ácido borónico resultante puede reaccionar en condiciones de Suzuki–Miyaura con un haluro heteroaromático para generar heteroaromáticos tales como **58**. La amina puede luego desprotegerse con un ácido tal como TFA y las aminas libres resultantes tales como **59** pueden reaccionar con un haluro heteroaromático como en condiciones de Buchwald Hartwig o de sustitución aromática nucleofílica para generar heteroaromáticos tales como **61**. Alternativamente, las aminas tales como **59** pueden reaccionar con haluros heteroaromáticos que contienen un éster etílico para proporcionar ésteres tales como **60**. El éster luego se puede hidrolizar con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante se puede descarboxilar con un ácido acuoso tal como HCl para generar heteroaromáticos tales como **61**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como se muestra en el esquema 9 a continuación.

Esquema 9



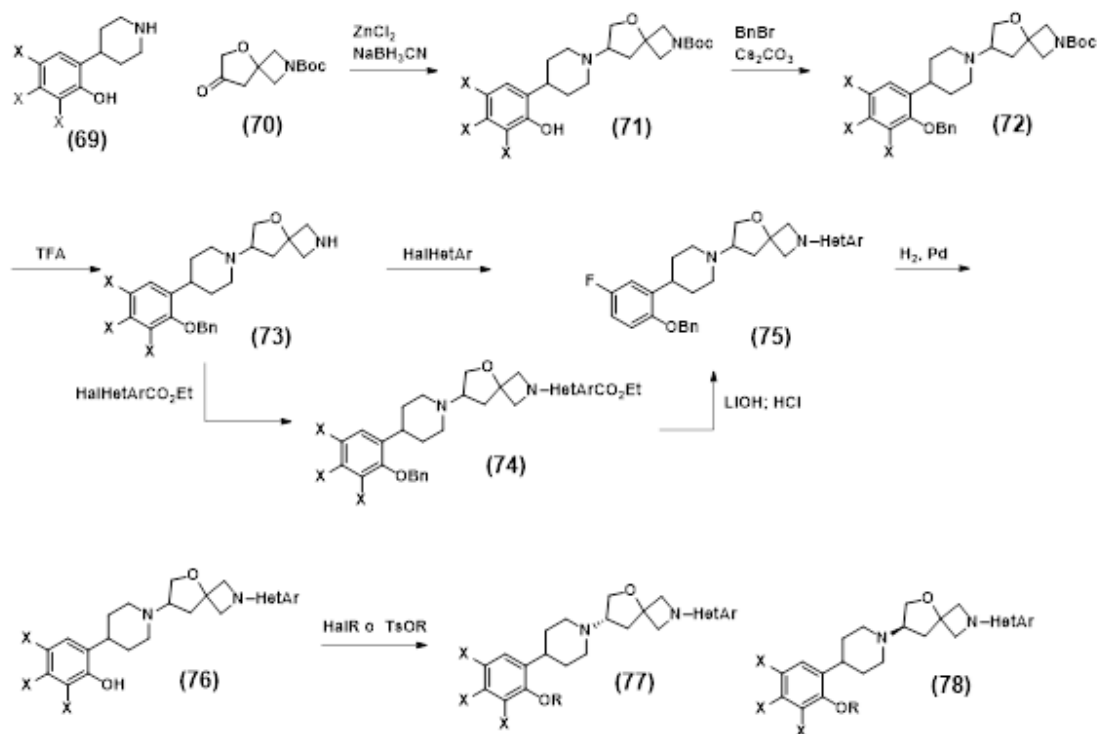
En el esquema 9, las aminas libres tales como **9** pueden alquilarse con un reactivo tal como bromuro de cianógeno para proporcionar nitrilos tales como **62**. El nitrilo puede reaccionar luego con hidroxilamina para proporcionar hidroxilaminas tales como **63** que luego pueden condensarse con agentes deshidratantes tales como como dietilfenil ortoformiato y ácido tósico para proporcionar oxadiazoles tales como **64**. Alternativamente, los compuestos se pueden preparar como se muestra en el Esquema 10 a continuación.

Esquema 10



En el esquema 10, los fenoles sustituidos tales como **9** se pueden clorar con un agente clorante como 2-cloro-1,3-bis(metoxycarbonil)guanidina para proporcionar un cloruro de arilo tal como **65**. El grupo Boc puede luego eliminarse con un ácido tal como TFA para generar aminas libres tales como **56** que luego pueden reaccionar con un haluro de heteroarilo bajo sustitución aromática nucleofílica o condiciones de Buchwald-Hartwig para generar compuestos tales como **68**. Alternativamente, la amina puede reaccionar con un haluro heteroaromático que contiene un éster etílico para proporcionar un éster tal como **67**. El éster puede 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 **68**. Alternativamente, los compuestos proporcionados en este documento se pueden preparar como que se muestra en el esquema 11 a continuación.

Esquema 11



X=Haluro o H

En el esquema 11, las piperidinas tales como **69** se pueden hacer reaccionar con cetonas tal como **70** en condiciones de aminación reductora tales como el cloruro de zinc y el cianoborohiruro de sodio para generar enlaces carbono nitrógeno tales como los que se encuentran en **71**. El fenol puede protegerse luego como un grupo bencilo con bromuro de bencilo y una base tal como carbonato de cesio y la amina puede desprotegerse luego con un ácido tal como TFA. Las aminas libres tales como **73** pueden entonces reaccionar con haluros heteroaromáticos en condiciones de sustitución aromática nucleofílica o condiciones de Buchwald–Hartwig. Alternativamente, las aminas libres tales como **73** pueden reaccionar con un éster que contiene haluros heteroaromáticos para generar ésteres tales como **74**. A continuación, el éster se puede hidrolizar con una base acuosa tal como hidróxido de litio y el ácido resultante se puede descarboxilar con un ácido tal como HCl para proporcionar heteroaromático tal como **75**. El grupo bencilo se puede eliminar luego mediante hidrogenación con catálisis de paladio y el fenol **76** resultante puede reaccionar con un haluro o tosilato en presencia de una base tal

como carbonato de cesio. Luego, la mezcla racémica se puede separar luego con, por ejemplo, cromatografía quiral para generar enantiómeros únicos **77** y **78**.

7. INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

La descripción completa de cada uno de los documentos de patente y artículos científicos citados en este documento se incorpora como referencia para todos los propósitos.

8. EJEMPLOS

La presente descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que pretenden ser únicamente ilustrativos y no limitantes de ninguna manera. Debe entenderse que se puede recurrir a otras diversas formas de realización, modificaciones y equivalentes de las mismas que puedan sugerirse a los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente descripción y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

1. Síntesis de intermediarios y ejemplos

Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica o las siguientes:

Å	ångstrom(s)
AcOH	ácido acético
ac	acuoso
ATP	trifosfato de adenosina
AUC	área bajo la curva
BOC	<i>terc</i> -Butiloxycarbonilo
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
C	Celsius
CDI	carbonildiimidazol
CMBG	2-Cloro-1,3-bis(metoxycarbonil)guanidina
DCE	1,2 dicloroetano
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DME	1,4-dimetoxietano
DMEM	Medio Eagle Modificado por Dulbecco

DMF	N,N–dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPBS	Solución Salina Amortiguada con Fosfato de Dulbecco
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Alcohol etílico
FBS	Suero Bovino Fetal
FCC	cromatografía en columna ultrarrápida
g	gramo(s)
hr	hora(s)
HATU	Hexafluorfosfato de 1–[Bis(dimetilamino)metilen]–1H–1,2,3–triazolo[4,5– b]piridinio 3–óxido
HBSS	Solución salina equilibrada de Hanks
HBTU	1–[bis(dimetilamino)metilen]–1H–benzotriazoliohexafluorfosfato(1–) 3–óxido
Hz	Hertz
HOBt	1–hidroxi–7–azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
IP	intraperitoneal
IPA	alcohol isopropílico
J	constante de acoplamiento
kg	kilogramo(s)
L	litro(s)
LCMS	cromatografía líquida y espectrometría de masas
LED	diodo emisor de luz
Me	Metilo
MHz	Megahertz
mM	millimolar
MTBE	metil <i>terc</i> –butil éter
MS	espectrometría de masas
min	minuto(s)
mg	miligramo(s)
mL	mililitro(s)

mmol	milimol(es)
m/z	relación masa a carga
nm	nanómetro(s)
nM	nanomolar
NMR	resonancia magnética nuclear
Pd/C, Pd–C	paladio sobre carbono
Pd(dba) ₂	bis(dibenzylidenacetona)paladio(0)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylidenacetona)dipaladio(0)
Pd(dppf)Cl ₂	dicloro[1,1'–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)
PO	<i>per os</i> (administración oral)
psi	libras por pulgada cuadrada
<i>p</i> TSCl	cloruro de <i>para</i> –tolueno sulfonilo
rac	racémico
RB	fondo redondo
rpm	revoluciones por minuto
RT	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
SC	subcutáneo
TBTU	2–(1H–Benzotriazol–1–il)–1,1,3,3–tetrametilaminio tetrafluorborato
TC	cultivo tisular
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoracético
THF	tetrahidrofurano
TPGS–750–MDL– α –Tocoferol metoxipolietilenglicol succinato solución	
TTMSS	tris(trimetilsilil)silano
μ L	microlitro(s)
μ M	micromolar
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento
UV	ultravioleta
Xantphos	4,5–Bis(difenilfosfino)–9,9–dimetilxanteno

XPhosPd 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 vía preparativa, el material está disponible comercialmente. Se utilizaron reactivos comerciales sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. La temperatura ambiente (RT) es aproximadamente de 20–25°C. Se registraron ^1H RMN a 400 MHz en un instrumento Bruker y se procesaron con mNOVA. Los desplazamientos químicos se expresan como partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz. Las abreviaturas de multiplicidad son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, dd = doblete de doblete, dt = doblete de triplete, br = ancho.

Método LCMS 1:

Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 μm , 21 x 30 mm; 2 min de tiempo de ejecución, 2% de solvente B de 0 a 0,1 min, 2 $\rightarrow$ 98% de solvente B: solvente A de 0,1 a 1,8 min, 98% de solvente B durante 0,2 min. Solventes: Solvente A = ácido fórmico al 0,1% en agua (v/v), solvente B = ácido fórmico al 0,1% 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; caudal 1,0 ml/min.

Método LCMS 2:

Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 μm 21x50 mm; 2 min de tiempo de ejecución, 2% de solvente B de 0 a 0,1 min, 2 $\rightarrow$ 98% de solvente B: solvente A de 0,1 a 1,8 min, 98% de solvente B durante 0,2 min. Solventes: Solvente A = hidróxido de amonio 5 mM en agua, solvente B = hidróxido de amonio 5 mM 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; caudal 1,0 ml/min.

Método LCMS 3:

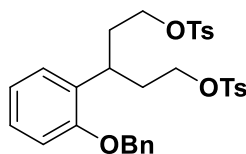
Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 μm 21x30 mm; 5,2 min de tiempo de ejecución, 2 $\rightarrow$ 98% de solvente B:

solvente A de 0 a 5,15 min, 98% de solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: Solvente A = ácido fórmico al 0,1% en agua (v/v), solvente B = ácido fórmico al 0,1% 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, caudal 1,0 ml/min.

Método LCMS 4:

Instrumento: Waters Acquity UPLC, detector de matriz de fotodiodos; Columna AcQuity UPLC BEH C₁₈ 1,7 µm 21x30 mm; 5,2 min de tiempo de ejecución, 2 → 98% de solvente B: solvente A de 0 a 5,15 min, 98% de solvente B de 5,15 a 5,20 min. Solventes: Solvente A = hidróxido de amonio 5 mM en agua, solvente B = hidróxido de amonio 5 mM en acetonitrilo). Volumen de inyección 2–5 uL; Matriz de detección UV 210–400, detección de masas 120–1600; columna a 50°C, caudal 1,0 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 agregó gota a gota hidróxido de potasio (3,95 g, 70,3 mmol) en agua (17,50 ml) a una solución de [RhCl(COD)]₂ (0,347 g, 0,703 mmol), ácido (2-(benciloxi)fenil)borónico (disponible comercialmente, 22,46 g, 98 mmol) y 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (disponible comercialmente, 6,06 ml, 70,3 mmol) en 1,4-dioxano (175 ml) a 0°C durante un período de 2 minutos. La temperatura de reacción se elevó luego a 35°C y se agitó durante 16 h. La reacción se diluyó con EtOAc y HCl 2M. La solución acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se eliminó a presión reducida. Después, la mezcla bruta se purificó mediante FCC (0 → 60% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (19,49 g, 68,3 mmol).

LCMS: Tr= 1,03 min (Método LCMS 1); MS m/z 281,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 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 agregó hidruro de litio y aluminio (76 mL, 76 mmol, 1 M en THF) a una solución agitada de 4-(2-(benciloxi)fenil)tetrahydro-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 h a 0°C. La reacción se inactivó con agua a -5°C hasta que cesó la producción de gas y luego se agregó en porciones una solución de NaOH (25 g) en agua (25 ml) a la mezcla a 0°C. A continuación, se agregó Na₂SO₄ (300 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 60 min. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (19,3 g, 64,1 mmol).

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).

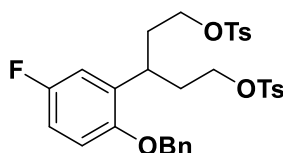
Paso 3: bis(4-metilbencensulfonato) de 3-(2-(benciloxi)fenil)pentano-1,5-diilo

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 pTsCl (28,3 g, 148 mmol) y DMAP (0,824 g, 6,74 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a TA durante la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El DCM se eliminó a presión reducida y el crudo se purificó mediante FCC (0 → 50% EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título.

LCMS: Tr= 1,37 min

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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-fluorfenil)pentano-1,5-diilo



Paso 1: 4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)tetrahydro-2H-piran-2-ona

Ácido (5-(benciloxi)-2-fluorfenil)borónico (disponible comercialmente, 24 g, 98 mmol), 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (disponible comercialmente, 6,06 mL, 70,3 mmol) y

[RhCl(DQO)]₂ (0,5 g, 1,014 mmol), se disolvieron en dioxano (180 ml) y se enfriaron a -10°C. Luego, se disolvió hidróxido de potasio (4,38 g, 78 mmol) en agua (17,8 ml) y se agregó gota a gota a la solución de dioxano durante 10 min. A continuación, la reacción se calentó hasta 35°C y se agitó durante 2 horas. La reacción se neutralizó con HCl 1 M (a pH 3), luego se concentró al vacío para eliminar el dioxano. Después, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante FCC (0 → 100% EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (19,65 g, 78 mmol).

LCMS: TR= 1,07 min (Método LCMS 2); MS m/z 301,4 [M+H]⁺.

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

Se agregó hidruro de litio y aluminio (31,2 ml, 71,8 mmol) a una solución agitada de 4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona (19,6 g, 65,3 mmol) en THF seco (384 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -5°C bajo N₂. La reacción se inactivó con H₂O (10 mL) a -5°C hasta que cesó la producción de gas y luego se agregó en porciones una solución de NaOH (25 g) en agua (25 mL) a la mezcla a 0°C. Se agregó Na₂SO₄ (300 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 60 min. La mezcla se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante FCC (0-10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (17,8 g, 55,6 mmol).

LCMS: Tr= 0,90 min (Método LCMS 2); MS m/z 304,4 [M+H]⁺.

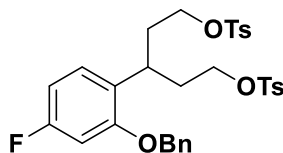
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,33 (m, 5H), 6,97-6,84 (m, 3H), 5,06 (s, 2H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 3H), 1,77 (m, 2H).

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

Se disolvieron 3-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)pentano-1,5-diol (17,8 g, 58,5 mmol) y TEA (35,9 mL, 257 mmol) en MeCN (200 mL) y se enfriaron a -5°C. Se agregaron *p*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 la noche. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante FCC (0 → 50% EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (22,8 g, 37,2 mmol).

LCMS Tr= 1,37 min (Método LCMS 2); MS m/z 630,4 [M+NH₄]⁺.

Intermediario 1C: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-4-fluorfenil)pentano-1,5-diilo



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

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

LCMS: Tr= 1,43 min (Método LCMS 1).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 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-fluorfenil)pentano-1,5-diol

Se disolvió 2-(benciloxi)-4-flúor-1-(hepta-1,6-dien-4-il)benceno (22,64 g, 76 mmol) en MeOH (450 ml) y se enfrió hasta -78°C . A continuación, se burbujeó ozono a través de la mezcla de reacción durante 120 minutos, tiempo durante el cual la reacción se volvió de un color púrpura pálido. A continuación, se burbujeó nitrógeno a través de la reacción durante 20 min y luego se calentó a 0°C y se agregó NaBH_4 (28,9 g, 764 mmol) a la reacción en porciones durante 4 h y la reacción se agitó luego durante 16 horas a TA. Después, la reacción se vertió en DCM y se agregó NH_4Cl saturado 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 Na_2SO_4 y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida. El producto resultante (15,22 g, 50,0 mmol) se llevó adelante sin purificación adicional.

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

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

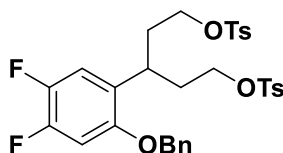
Paso 3: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-4-fluorfenil)pentano-1,5-diilo

Se disolvió 3-(2-(benciloxi)-4-fluorfenil)pentano-1,5-diol (6,96 g, 22,87 mmol) en MeCN (150 ml) y se agregó 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 *p*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. Después, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después, el residuo se purificó mediante FCC (0 → 60% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (8,91 g, 14,54 mmol).

LCMS: Tr= 1,35 min (Método LCMS 1); MS *m/z* 630,3 [M+NH₄]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,98 (m, 3H), 1,92–1,80 (m, 2H).

Intermediario 1D: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-4,5-difluorfenil)pentano-1,5-diilo



Paso 1: 4,5-difluor-2-(hepta-1,6-dien-4-il)fenol

Se cargó un matraz de tres bocas de 1 L con YbCl₃•6H₂O (20 g, 51 mmol) que se deshidrató mediante calentamiento al vacío. Luego se agregó al matraz 4,5-difluor-2-hidroxibenzaldehído (20 g, 126 mmol) en nitrometano (200 mL) a 25°C. Después de 30 min de agitación, se agregó gota a gota aliltrimetilsilano (51 g, 443 mmol) a 25°C. Después, la mezcla se calentó hasta 60°C y se agitó durante 16 h. A continuación, la reacción se enfrió hasta 25°C, se filtró y se concentró. A continuación, se agregaron MeCN (200 ml) y HCl 2 N (200 ml) a la reacción en bruto y la solución resultante se agitó durante 30 min a 25°C. El MeCN se eliminó al vacío y la fase acuosa restante se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante FCC (0–10% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (14,5 g, 64,66 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (dd, *J*=8,9, 11,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J*=6,8, 11,2 Hz, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,56 (br s, 1H), 5,07–4,92 (m, 4H), 3,16–3,03 (m, 1H), 2,48–2,24 (m, 4H).

Paso 2: 3-(4,5-difluor-2-hidroxifenil)pentano-1,5-diol

A una solución en agitación de 4,5-difluor-2-(hepta-1,6-dien-4-il)fenol (14,5 g, 64,66 mmol) en MeOH (150 ml) a -78°C , se burbujeó ozono la mezcla de reacción durante 3 h hasta que se consumió el material de partida y la reacción se volvió violeta pálido. Se detuvo el burbujeo de ozono y se eliminó el exceso de ozono en la mezcla de reacción burbujeando N_2 a través de la mezcla de reacción durante 10 min. Después, la reacción se calentó a -20°C y se agregó NaBH_4 (14,68 g, 387,96 mmol) en porciones y la reacción se calentó hasta 0°C y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado y el MeOH se eliminó a presión reducida. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0–75% EtOAc/éter de petróleo). Después, el material aislado se purificó adicionalmente (0–5% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 13,35 mmol) en forma de un sólido amarillo.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,58 (s, 1H), 7,09 (dd, $J=9,5, 12,1$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=7,3, 12,4$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,27–3,18 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 1,76–1,64 (m, 3H).

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

Se agregó 3-(4,5-difluor-2-hidroxifenil)pentano-1,5-diol (3,46 g, 14,90 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 mL y se disolvió en acetona (100 mL). Se agregaron K_2CO_3 (3,09 g, 22,35 mmol) y bromuro de bencilo (1,86 mL, 15,64 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después, la reacción se enfrió hasta TA y la acetona se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y luego la capa acuosa se extrajo de nuevo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Después, el crudo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (4,75 g, 14,74 mmol).

LCMS: Tr= 0,89 min (Método LCMS 2); MS m/z 321,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

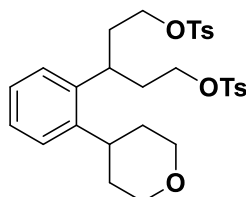
Paso 4: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-4,5-difluorfenil)pentano-1,5-diilo

Se disolvieron 3-(2-(benciloxi)-4,5-difluorfenil)pentano-1,5-diol (4,72 g, 14,64 mmol) y $p\text{TsCl}$ (6,42 g, 33,7 mmol) en MeCN (70 mL) a temperatura ambiente. Después, se agregaron DMAP (0,179 g, 1,464 mmol) y trietilamina (8,16 mL, 58,6 mmol) a la solución y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se evaporó el MeCN y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con

salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante FCC (0–10% MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (7,47 g, 11,8 mmol).

LCMS: Tr= 1,36 min (Método LCMS 1); MS m/z 648,6 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Intermediario 1E: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)pentano-1,5-diolo



Paso 1: 4-(2-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-2-ona

Se agregó gota a gota una solución de hidróxido de potasio (5,15 g, 92 mmol) en agua (10 ml) a una solución de $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ (0,452 g, 0,917 mmol), ácido (2-bromofenil)borónico (27,6 g, 138 mmol) y 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (8,78 ml, 92 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) a 0°C durante un período de 10 min. A continuación, se elevó la temperatura de reacción hasta 35°C y se agitó la reacción durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y HCl 3M. La solución acuosa se separó y se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–60% EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (12,9 g, 50,4 mmol).

LCMS: Tr= 0,85 min (Método LCMS 2); MS m/z 255,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,34–7,21 (m, 1H), 7,17 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 7,09 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,57–2,47 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 1H).

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

Se agregó una solución de borohidruro de litio (16,66 ml, 33,3 mmol, 2 M en THF) a una solución agitada de 4-(2-bromofenil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (5,00 g, 19,60 mmol) en una mezcla de THF (50 ml) y MeOH (0,50 ml) a 0°C . La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 18 h. Luego se eliminó el THF a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a 7 con ácido acético y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron luego sobre MgSO_4 , se

filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante FCC (0–10% MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (4,70 g, 18,1 mmol).

LCMS: Tr= 1,27 min (Método LCMS 3); MS m/z 241,2 [M–H₂O]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 7,55 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39–7,31 (m, 2H), 7,11 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,34–3,14 (m, 5H), 1,85–1,66 (m, 4H).

Paso 3: 3–(2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)fenil)pentano–1,5–diol

A 3–(2–bromofenil)pentano–1,5–diol (14,0 g, 54,0 mmol), 2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)–4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolano (17,02 g, 81 mmol), [1,1'–Bis(di–terc–butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,761 g, 2,70 mmol) y fosfato de potasio tribásico (20,64 g, 97 mmol) se suspendieron en 1,4–dioxano desgasificado (150 mL) y agua (15,00 mL) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. A continuación, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El crudo se purificó mediante FCC (0–10% MeOH/DCM) y se purificó adicionalmente mediante recristalización de EtOAc/heptanos (1: 1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (9,85 g, 37,5 mmol).

LCMS: Tr= 0,70 min (Método LCMS 2); MS m/z 261,3 [M–H][–].

¹H RMN (400 MHz, DMSO–d₆) δ 7,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,12 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,27 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,15 (q, J = 2,9 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,19 (m, 4H), 3,04 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

Paso 4: 3–(2–(tetrahidro–2H–piran–4–il)fenil)pentano–1,5–diol

Se disolvió 3–(2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)fenil)pentano–1,5–diol (7,60 g, 29,0 mmol) en MeOH (75 ml) y paladio al 10% sobre carbono (3,08 g, 2,90 mmol) se agregó. El matraz se purgó con 3 globos de hidrógeno y luego la reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 18 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y se concentró para obtener el producto bruto como un sólido blanco. Este material se combinó con una reacción paralela de 3–(2–(3,6–dihidro–2H–piran–4–il)fenil)pentano–1,5–diol (3,30 g, 12,6 mmol) de partida para la recristalización. Los sólidos combinados se recristalizaron a partir de EtOH/heptanos para proporcionar el compuesto del título (9,95 g, 37,6 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: 1,29 min (Método LCMS 3); MS m/z 265,3 [M+H]⁺.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,26–7,18 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 3,93 (dd, $J = 11,1, 3,6$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J = 11,6$, 3H), 3,31 (bs, 1H), 3,30–3,20 (m, 3H), 3,15 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,68 (m, 4H), 1,56 (m, 2H).

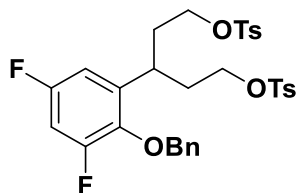
Paso 4: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)pentano-1,5-diilo

Se suspendió 3-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)pentano-1,5-diol (7050 mg, 26,7 mmol) en MeCN (70 ml) y THF (70 ml) y se enfrió hasta 0°C . A continuación, se agregaron DMAP (326 mg, 2,67 mmol) y TEA (16,4 ml 117 mmol). La reacción se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 15 minutos y luego se agregó anhídrido de tosilo (19,19 g, 58,7 mmol) en cuatro porciones y la reacción marrón heterogénea se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante 16 h. A continuación, se agregó más anhídrido de tosilo (4,5 g, 13,8 mmol) y la reacción se agitó durante otra hora. Después, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se volvieron a extraer con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron sobre celite. Después, el crudo se purificó mediante FCC (0–60% EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título como un sólido amarillo pálido (10336 mg, 18,05 mmol).

LCMS: Tr= 2,96 min (Método LCMS 3); MS m/z 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,73–7,65 (m, 4H), 7,44 (d, $J = 8,3$ Hz, 4H), 7,23 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,21–7,07 (m, 3H), 3,86 (m, 4H), 3,69 (m, 2H), 3,35 (d, $J = 10,3$ Hz, 5H), 3,23 (s, 1H), 2,97 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,91 (m, 2H), 1,86–1,73 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 12,1$ Hz, 2H).

Intermediario 1F: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-3,5-difluorfenil)pentano-1,5-diilo



Paso 1: 4-(2-(benciloxi)-3,5-difluorfenil)tetrahidro-2H-piran-2-ona

En un matraz de fondo redondo, una solución de 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona (0,298 mL, 3,47 mmol), ácido (3,5-difluor-2-metoxifenil)borónico (0,915 g, 3,47 mmol) y

[RhCl(COD)]₂ (0,034 g, 0,069 mmol) en 1,4-dioxano (8,6 ml) se enfrió hasta 0°C y una solución de hidróxido de potasio (0,194 g, 3,47 mmol) en agua (0,9 ml) se agregó gota a gota. A continuación, la reacción se calentó hasta 35°C y se agitó durante 15 minutos. Después, la reacción se diluyó con EtOAc y HCl 1M. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y concentraron y el crudo se purificó mediante FCC (0–100% EtOAc/Heptanos) para proporcionar el intermediario del título como un aceite transparente e incoloro (784 mg, 2,46 mmol).

LCMS: Tr: 1,07 min (Método LCMS 1); MS m/z 319,2 [M+H]⁺.

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

En un matraz de fondo redondo, a una solución de 4-(2-(benciloxi)-3,5-difluorfenil)tetrahydro-2H-piran-2-ona (0,533 g, 1,674 mmol) en THF (10 mL) a -5°C bajo nitrógeno se agregó LiAlH₄ (1,0 M en THF, 1,84 ml, 1,842 mmol) gota a gota durante ~ 2 minutos. Después de agitar durante 35 minutos, la reacción se inactivó con agua (0,25 ml) a -5°C hasta que se detuvo la producción de gas, luego se agregó gota a gota una solución de NaOH (614 mg) en agua (0,614 ml) seguida de Na₂SO₄ (7,38 g). La reacción se agitó durante 1 hora y luego se filtró a través de celite, se enjuagó con THF y el filtrado se concentró. El crudo se purificó mediante FCC (0–20% MeOH (10% NH₄OH)/DCM) para proporcionar el intermediario del título como un aceite transparente e incoloro (501 mg, 1,55 mmol).

LCMS: Tr: 0,90 min (Método LCMS 1); MS m/z 323,5 [M+H]⁺.

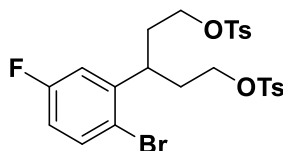
Paso 3: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-3,5-difluorfenil)pentano-1,5-diilo

En un matraz de fondo redondo, a una solución de 3-(2-(benciloxi)-3,5-difluorfenil)pentano-1,5-diol (0,501 g, 1,554 mmol) en acetonitrilo (9,0 ml) se agregó trietilamina (1,08 mL, 7,77 mmol) y *p*TsCl (0,741 g, 3,89 mmol) y DMAP (0,019 g, 0,155 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas y luego la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (1 x 10 ml), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–80% EtOAc/Heptanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (772 mg, 1,22 mmol).

LCMS: Tr: 1,38 min (Método LCMS 1); MS m/z 648,5 [M+NH₄]⁺.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71–7,60 (m, 4H), 7,47–7,32 (m, 9H), 6,88 (m, 1H), 6,58 (dt, $J = 9,3, 2,5$ Hz, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 1,92–1,66 (m, 4H). El solvente oscurece dos protones.

Intermediario 1G: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromo-5-fluorfenil)pentano-1,5-diilo



Paso 1: 2-(2-bromo-5-fluorfenil)propano-1,1,3-tricarboxilato de trietilo

Se agregó sodio metálico (25,25 g, 1,10 mol) a EtOH (1,5 l) en varios lotes bajo flujo de gas N_2 y la mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que se disolvió el sólido. A continuación, se agregó malonato de dietilo (176 g, 1,10 mol) a la mezcla y se agitó a 25°C durante 30 minutos, (E)-3-(2-bromo-5-fluorfenil)acrilato de etilo (150 g, 0,55 mol; Preparación en *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3655–3661) a la mezcla de reacción y la reacción se agitó durante 16 horas a 80°C . Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante FCC (2–10% de EtOAc/éter de petróleo) hasta el intermedio del título (140 g, 323 mmol) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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 (q, $J=7,4$ 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-fluorfenil)pentandioico

Se disolvió 2-(2-bromo-5-fluorfenil)propano-1,1,3-tricarboxilato de trietilo (140 g, 323 mmol) en HCl (36,5%, 1 l) y se agitó a 100°C durante 48 h. La solución se concentró para proporcionar el intermedio del título (109 g, 358 mmol, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 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-fluorfenil)pentano-1,5-diol

A una solución de ácido 3-(2-bromo-5-fluorfenil)pentanodioico (105 g, en bruto) en THF (1000 mL) se le agregó gota a gota B_2H_6 (172 mL, 17,2 mmol, 10 M en sulfuro de dimetilo) a 0°C . Después, la solución 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 luego se concentró la solución. El residuo se purificó mediante FCC (5–100% de EtOAc: DCM (3: 1)/éter de petróleo) para proporcionar el intermediario del título (43,3 g, 156 mmol) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 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).

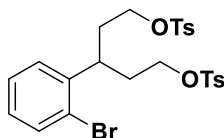
Paso 4: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromo-5-fluorfenil)pentano-1,5-diilo

3-(2-bromo-5-fluorfenil)pentano-1,5-diol (5000 mg, 18,04 mmol) a un matraz RB de 250 mL y se disolvió en MeCN (100 mL). A continuación, se agregaron TEA (11,1 ml 79 mmol) y DMAP (220 mg, 1,804 mmol) y la reacción y la reacción se enfrió hasta 0°C. La reacción se agitó durante 10 minutos a 0°C y luego se agregó anhídrido de tosilo (13000 mg, 39,8 mmol) y la reacción se calentó lentamente a TA y la reacción se agitó durante la noche. A continuación, el material se concentró en celite para su purificación mediante FCC (0–60% EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título como un aceite marrón claro (9700 mg, 16,57 mmol).

LCMS: Tr: 3,00 min (Método LCMS 1); MS m/z 604,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 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 (bs, 2H).

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



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

Se agregó Na (27,04 g, 1180 mmol) a EtOH (1,5 L) durante varios lotes bajo flujo de gas N₂ y la mezcla de reacción se agitó a 25°C hasta que desapareció el sólido. Luego se agregó malonato de dietilo (188 g, 1180 mmol) y la reacción se agitó a 25°C durante 30 min. A continuación, se agregó a la mezcla (E)-3-(2-bromofenil)acrilato de etilo (150 g, 588 mmol). Luego se agitó la mezcla durante 16 horas a 80°C. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante FCC (proporcionó el residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (2–20% de EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (133 g, 320 mmol) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 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)pentandioato de dietilo

A una solución de 2-(2-bromofenil)propano-1,1,3-tricarboxilato de trietilo (133 g, 320 mmol) en DMSO (500 mL) se le agregó NaCl (56 g, 960 mmol) y H_2O (17 g, 960 mmol). La mezcla se agitó a 160°C durante 6 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (500 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional (105 g, 305 mmol).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 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 hidruro de litio y aluminio (29 g, 765 mmol) en THF (800 ml) se le agregó gota a gota una solución de 3-(2-bromofenil)pentanodioato de dietilo (105 g, 305 mmol) en THF (200 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas y luego la mezcla de reacción se agregó gota a gota a una solución de HCl 2 N (2 l) y luego se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con FCC (10–100% de EtOAc/DCM (3: 1)/éter de petróleo) para proporcionar un sólido blanco. Después, el sólido se trituró con EtOAc (100 ml) y se filtró, la torta del filtro se lavó con EtOAc frío (2 x 50 ml) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (47,2 g, 182 mmol).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 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).

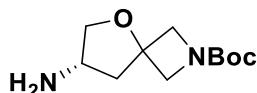
Paso 4: bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-bromofenil)pentano-1,5-diilo

Se agregaron 3-(2-bromofenil)pentano-1,5-diol (10 g, 38,6 mmol) y DMAP (0,471 g, 3,86 mmol) a un matraz RB de 500 mL y se disolvieron en MeCN (200 mL). La reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó TEA (32,1 ml, 232 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos y luego se agregó *p*TsCl (16,92 g, 89 mmol). Luego, la reacción se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM y se lavó

con HCl 1 N (4 x 50 ml) y las capas acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con 1 x 50 ml de DCM (1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después, el crudo se purificó mediante FCC (0–50% EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (19,52 g, 34,4 mmol) como un aceite amarillo.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,70–7,62 (m, 4H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,20–7,13 (m, 1H), 7,13–7,07 (m, 1H), 3,83 (dt, J = 9,8, 5,9 Hz, 2H), 3,70 (dt, J = 9,9, 6,6 Hz, 2H), 3,20 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 6H), 1,97–1,77 (m, 4H).

Intermediario 2A: Clorhidrato de (S)-7-amino-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo

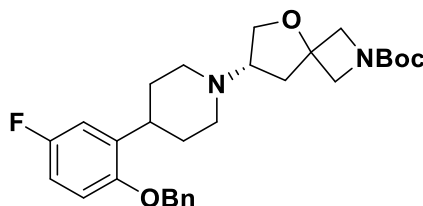


7-oxo-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (disponible comercialmente, 200 g, 0,88 mol), clorhidrato de isopropilamina (845 g, 8,89 mol) y piridoxal 5'-fosfato hidrato (10 g, 0,04 mol) se disolvieron en DMSO (800 ml) y buffer borato 0,1 M (6200 ml, pH 9,0). Después, la reacción se calentó hasta 40°C y se agregó una solución de ATA412 (Codexis, 20 g) en buffer borato 0,1 M (400 ml, pH 9,0). Se burbujó N_2 a través de la solución y la reacción se agitó hasta que se logró la conversión completa. A continuación, la reacción se enfrió hasta 26°C y se agregó ácido cítrico hasta que el pH alcanzó 4,88. Se agregó DCM (1500 ml) y la capa de DCM se filtró a través de celulosa microcristalina para eliminar la enzima. La capa acuosa se trató con NaCl (1200 mg, 20,5 mol) y el pH se ajustó hasta 9,9 con una solución de NaOH al 32%. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 2000 ml). Los extractos de DCM y el filtrado se combinaron y concentraron a presión reducida y el residuo se recogió en EtOAc (1500 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). Después, el EtOAc se concentró hasta sequedad y el residuo se suspendió en EtOAc (1000 ml) y se filtró para eliminar el NaCl y la enzima. El EtOAc se concentró para obtener la base libre del compuesto del título (146,9 g, 0,643 mol). La base libre se disolvió en EtOAc (870 ml) y se agregó HCl en EtOAc (2 M, 390 ml) durante una hora. La reacción se agitó durante 2 horas, luego se filtró y la torta del filtro se lavó con EtOAc (100 ml). A continuación, se secó la torta del filtro para proporcionar el intermediario del título (169 g, 0,639 mmol).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0,478^\circ$ ($c = 1,0330$ p/v%, CH_3OH).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 4,11 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,01–3,89 (m, 5H), 2,71 (m, 1H), 2,27–2,17 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Intermediario 3A: (S)-7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo



Bis(4-metilbencenosulfonato) de 3-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)pentano-1,5-diilo (Intermediario 1B, 35,41 g, 54,8 mmol) y clorhidrato de (S)-7-amino-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 2, 14,50 g, 54,8 mmol) se suspendieron en MeCN (500 mL) y se agregó fosfato de potasio tribásico (34,9 g, 164 mmol) a la solución. La reacción se agitó a 90°C durante 72 horas. A continuación, el solvente se eliminó al vacío y el residuo sólido se suspendió en EtOAc. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para obtener el producto en bruto como un aceite naranja. El producto en bruto se purificó mediante FCC (0–10% MeOH (1% de NH_4OH)/DCM para proporcionar el compuesto del título (17,09 g, 33,9 mmol).

LCMS: Tr= 1,33 min (Método LCMS 2); MS m/z 497,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,47–7,26 (m, 5H), 7,23–7,09 (m, 2H), 7,04–6,84 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,11–3,78 (m, 5H), 3,70 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 2H), 3,05 (m, 3H), 2,96–2,72 (m, 1H), 2,42 (dd, $J = 12,9, 7,5$ Hz, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (dd, $J = 12,9, 8,5$ Hz, 1H), 1,91–1,60 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

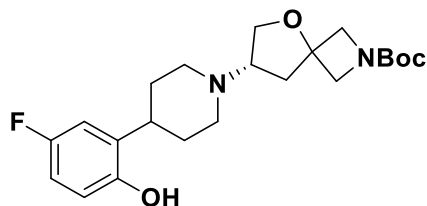
Los siguientes compuestos en la Tabla 1 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

Tabla 1: Intermediarios 3B a 3H

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
3B		1,33 Método LCMS 2	497,3 [M+H] ⁺	497,4 [M+H] ⁺
3C		1,31 Método LCMS 2	515,3 [M+H] ⁺	515,4 [M+H] ⁺
3D		2,61 Método LCMS 4	457,3 [M+H] ⁺	457,8 [M+H] ⁺
3E		1,35 Método LCMS 2	515,3 [M+H] ⁺	515,3 [M+H] ⁺
3F		2,96 Método LCMS 4	469,2 [M+H] ⁺	469,5 [M+H] ⁺
3G		1,33 min Método LCMS 2	479,3 [M+H] ⁺	479,2 [M+H] ⁺
3H		0,76 min Método LCMS 1	451,2 [M+H] ⁺	451,3 [M+H] ⁺

Intermediario 4A: (S)-7-(4-(5-flúor-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución con agitación de (S)-7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 3A, 7,67 g, 15,44 mmol) en etanol (150 ml), se agregó paladio al 10% sobre carbono (213 mg, 0,201 mmol). Después, la reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 5 h. Después, la reacción se filtró a través de un taco de celite y el solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un aceite transparente. Se agregó éter dietílico (100 ml) y el solvente se eliminó al vacío. Esto se repitió dos veces más para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,48 g, 13,48 mmol).

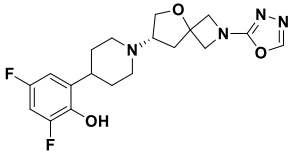
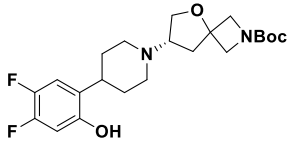
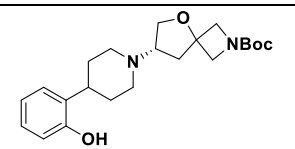
LCMS: Tr= 2,24 min (Método LCMS 4); MS m/z 407,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 6,90–6,80 (m, 1H), 6,79–6,66 (m, 2H), 4,15–3,81 (m, 5H), 3,74 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 3,16–2,81 (m, 4H), 2,45 (dd, J = 12,9, 7,5 Hz, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,07 (dd, J = 12,9, 8,5 Hz, 1H), 1,93–1,61 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

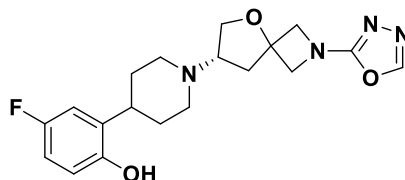
Los siguientes compuestos de la Tabla 2 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

Tabla 2: Intermediarios 4B a 4E

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
4B		1,18 Método LCMS 1	407,4 [M+H] ⁺	407,2 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
4C		0,52 Método LCMS 1	393,4 [M+H] ⁺	393,2 [M+H] ⁺
4D		1,02 Método LCMS 2	425,2 [M+H] ⁺	425,2 [M+H] ⁺
4E		0,97 Método LCMS 2	389,2 [M+H] ⁺	389,3 [M+H] ⁺

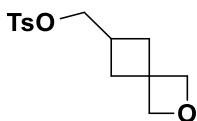
Intermediario 4F: (S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol



(S)-7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 8B, 1680 mg, 3,62 mmol) Se disolvió en etanol (200 ml) y se agregó 10% de Pd/C al (43 mg, 0,362 mmol). A continuación, el matraz se agitó bajo un globo lleno de hidrógeno durante seis horas. Después, la suspensión se filtró a través de un taco de celite y la torta se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermediario del título (1300 mg, 3,47 mmol).

LCMS: Tr: 0,75 min (Método LCMS 2); MS m/z 375,3 [M+H]⁺.

Intermediario 5A: 4-metilbencenosulfonato de (2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metilo



A la solución de (2-oxaspiro [3.3] heptan-6-il)MeOH (50 mg, 0,390 mmol), DMAP (4,77 mg, 0,039 mmol) y trietilamina (0,136 mL, 0,975 mmol) en DCM (5 mL), se agregó *p*TsCl (78 mg, 0,410 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche y luego se diluyó con DCM y se lavó con una solución de HCl 1 N, sat. La solución de NaHCO₃, el agua y la salmuera se secaron luego sobre Na₂SO₄. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante FCC (0–60% EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 0,226 mmol).

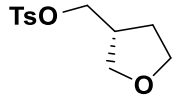
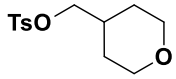
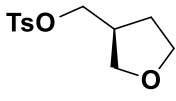
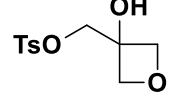
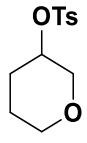
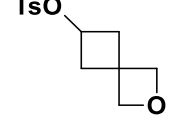
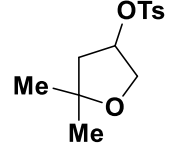
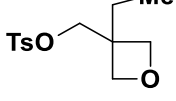
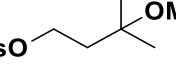
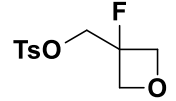
LCMS: Tr: 0,92 min (Método 1 de LCMS).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,95 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,46–2,27 (m, 3H), 2,01–1,89 (m, 2H).

Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

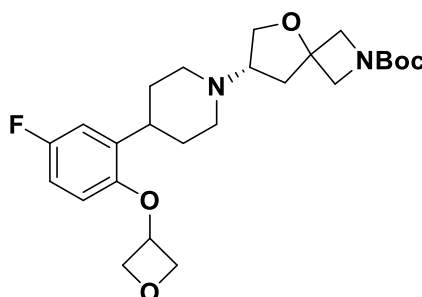
Tabla 3: Intermediarios 5B a 5T

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
5B		0,82 Método LCMS 2	273,1 [M+H] ⁺	273,0 (M+H)
5C		0,84 Método LCMS 1	243,1 [M+H] ⁺	243,1 (M+H)
5D		0,91 Método LCMS 1	254,1 [M+H] ⁺	254,2 (M+H)
5E		0,82 Método LCMS 1	273,1 [M+H] ⁺	273,0 (M+H)
5F		0,83 Método LCMS 2	260,1 [M+NH ₄] ⁺	260,3 [M+NH ₄] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
5G		0,86 Método LCMS 1	257,1 [M+H] ⁺	257,2 [M+H] ⁺
5H		0,90 Método LCMS 2	269,1 [M-H] ⁻	269,2 [M-H] ⁻
5I		0,87 Método LCMS 1	257,1 [M+H] ⁺	257,2 [M+H] ⁺
5J		0,70 Método LCMS 1	259,1 [M+H] ⁺	259,3 [M+H] ⁺
5K		0,99 Método LCMS 1	286,1 [M+NH ₄] ⁺	286,0 [M+NH ₄] ⁺
5L		0,92 Método LCMS 1	257,1 [M+H] ⁺	257,2 [M+H] ⁺
5M		0,87 Método LCMS 2	269,1 [M+H] ⁺	269,3 [M+H] ⁺
5N		0,96 Método LCMS 1	288,1 [M+NH ₄] ⁺	288,1 [M+NH ₄] ⁺
5O		0,93 Método LCMS 1	271,1 [M+H] ⁺	271,2 [M+H] ⁺
5P		1,02 Método LCMS 2	273,1 [M+H] ⁺	273,2 [M+H] ⁺
5Q		0,84 Método LCMS 1	278,1 [M+NH ₄] ⁺	278,1 [M+NH ₄] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
5S		0,95 Método LCMS 1	285,2 [M+H] ⁺	257,2 [M+H] ⁺
5T		0,97 Método LCMS 2	302,2 [M+NH ₄] ⁺	302,1 [M+NH ₄] ⁺

Intermediario 6A: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo



(S)-7-(4-(5-flúor-2-hidroxifenil) piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro [3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 4A, 549 mg, 1,35 mmol), carbonato de cesio (1,32 g, 4,05 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (disponible comercialmente, 308 mg, 1,35 mmol) se disolvieron en DMF (5,6 ml) y la reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (412 mg, 0,891 mmol).

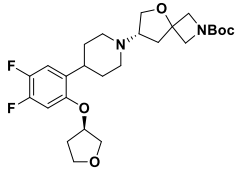
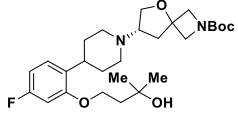
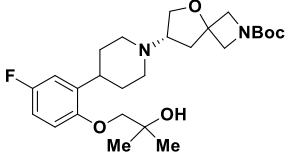
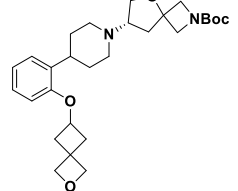
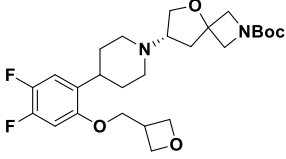
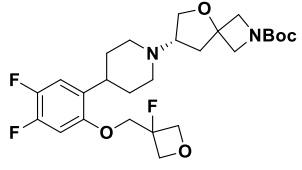
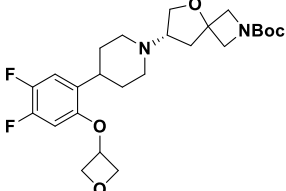
LCMS: Tr: 1,08 min (Método LCMS 2); MS m/z 463,3 [M + H]⁺.

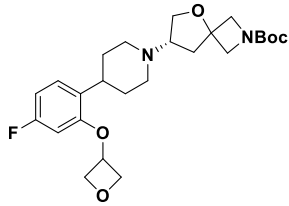
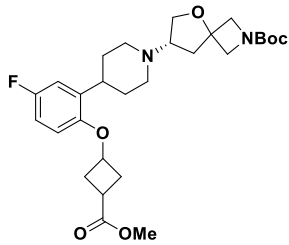
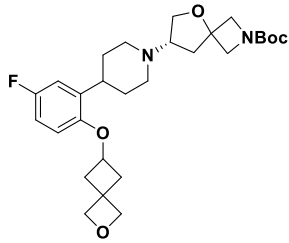
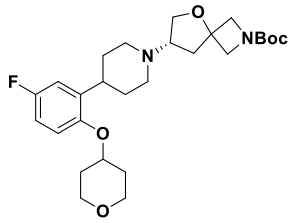
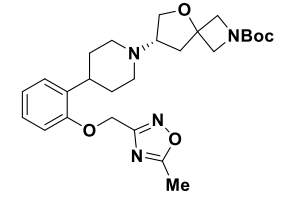
Los siguientes compuestos en la Tabla 4 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

Tabla 4: Intermediarios 6B a 6AA

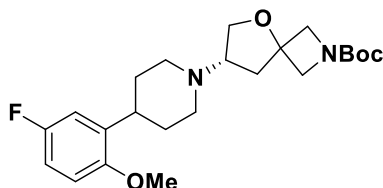
Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
6B		1,18 Método LCMS 2	491,3 [M+H] ⁺	491,2 [M+H] ⁺
6C		0,82 Método LCMS 1	507,3 [M+H] ⁺	507,3 [M+H] ⁺
6D		0,83 Método LCMS 1	477,3 [M+H] ⁺	477,4 [M+H] ⁺
6E		1,15 Método LCMS 2	488,3 [M+H] ⁺	488,3 [M+H] ⁺
6F		1,11 Método LCMS 2	507,3 [M+H] ⁺	507,4 [M+H] ⁺
6G		1,16 Método LCMS 2	491,1 [M+H] ⁺	491,3 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
6H		1,13 Método LCMS 2	477,3 [M+H] ⁺	477,4 [M+H] ⁺
6I		0,98 Método LCMS 2	491,3 [M+H] ⁺	491,4 [M+H] ⁺
6J		1,18 Método LCMS 2	505,3 [M+H] ⁺	505,3 [M+H] ⁺
6K		1,28 Método LCMS 2	507,3 [M+H] ⁺	507,4 [M+H] ⁺
6L		1,13 Método LCMS 2	465,3 [M+H] ⁺	465,4 [M+H] ⁺
6M		1,27 Método LCMS 2	499,3 [M+H] ⁺	499,2 [M+H] ⁺
6N		1,11 Método LCMS 2	459,3 [M+H] ⁺	459,2 [M+H] ⁺
6O		0,75 Método LCMS 1	445,3 [M+H] ⁺	445,2 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
6P		1,16 Método LCMS 2	495,3 [M+H] ⁺	495,3 [M+H] ⁺
6Q		0,75 Método LCMS 1	493,3 [M+H] ⁺	492,9 [M+H] ⁺
6R		1,08 Método LCMS 4	479,3 [M+H] ⁺	479,7 [M+H] ⁺
6S		1,13 Método LCMS 2	485,3 [M+H] ⁺	485,2 [M+H] ⁺
6T		1,11 Método LCMS 2	495,2 [M+H] ⁺	495,2 [M+H] ⁺
6U		1,12 Método LCMS 2	513,3 [M+H] ⁺	513,6 [M+H] ⁺
6V		1,09 Método LCMS 2	481,2 [M+H] ⁺	481,5 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
6W		1,09 Método LCMS 2	463,3 [M+H] ⁺	463,4 [M+H] ⁺
6X		1,22 Método LCMS 2	519,3 [M+H] ⁺	519,2 [M+H] ⁺
6Y		1,13 Método LCMS 1	503,3 [M+H] ⁺	503,2 [M+H] ⁺
6Z		0,81 Método LCMS 1	473,6 [M+H] ⁺	473,6 [M+H] ⁺
6AA		1,08 Método LCMS 2	485,3 [M+H] ⁺	485,4 [M+H] ⁺

Intermediario 6Z: (S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo



7-(4-(5-flúor-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (Intermediario 4A, 200 mg, 0,49 mmol) se disolvió en THF (4,9 ml), y se agregó MeOH anhidro (975 μ L, 24,1 mmol) seguido de resina de trifenilfosfina (3 mmol/g, 821 mg, 2,46 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (566 mg, 2,460 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, se filtró y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH/DCM) para proporcionar el intermedio del título (216 mg, 0,49 mmol).

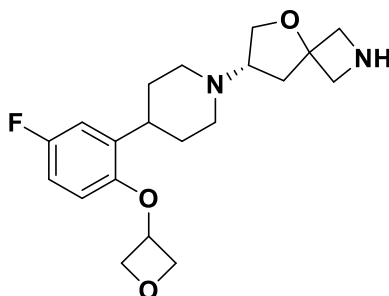
LCMS: Tr: 1,18 min (Método LCMS 2); MS m/z 421,2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos de la Tabla 5 se prepararon de manera similar utilizando los materiales de partida relevantes:

Tabla 5: Intermediarios 6BB a 6DD

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
6BB		1,15 Método LCMS 2	493,3 $[M+H]^+$	493,3 $[M+H]^+$
6CC		1,17 Método LCMS 2	403,3 $[M+H]^+$	403,3 $[M+H]^+$
6DD		1,17 Método LCMS 2	421,2 $[M+H]^+$	421,6 $[M+H]^+$

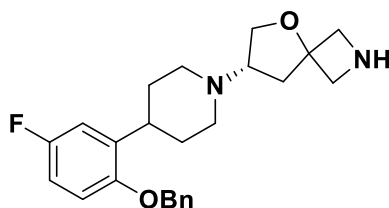
Intermediario 7A: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 6A, 825 mg, 1,78 mmol) se disolvió en DCM (18 ml), se enfrió hasta 0°C y se agregó TFA (1,3 ml, 17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario del título (582 mg, 1,61 mmol).

LCMS: Tr: 0.44 min (Método LCMS 1); MS m/z 363,3 [M+H]⁺.

Intermediario 7B: (S)-7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



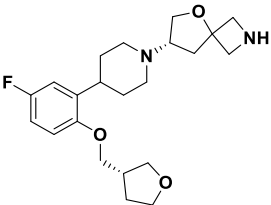
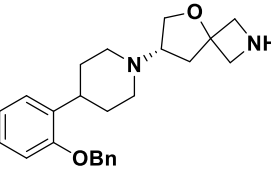
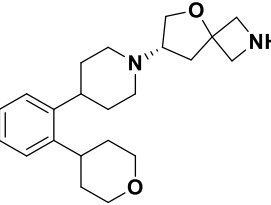
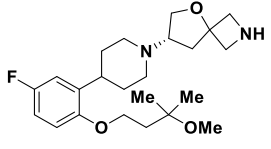
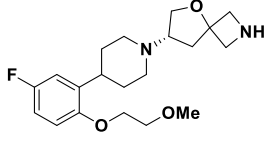
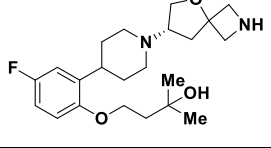
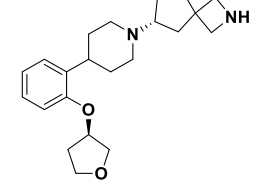
A una solución con agitación de (S)-7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butil (Intermediario 3A, 2000 mg, 4,03 mmol) en DCM (5 ml), se agregó TFA (6,2 ml). La reacción se agitó a TA durante 3 horas y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc y agua y el pH de la fase acuosa se ajustó hasta 8-9 con NaOH 4N. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La espuma marrón resultante se utilizó sin purificación adicional (1500 mg, 3,78 mmol).

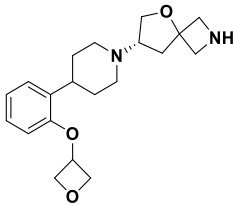
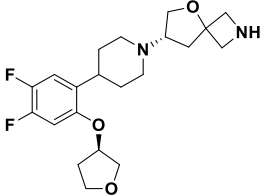
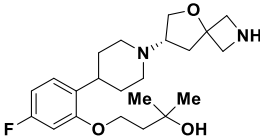
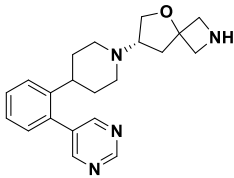
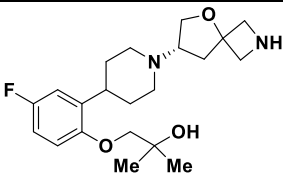
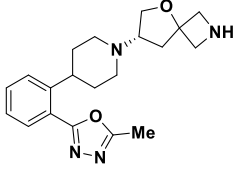
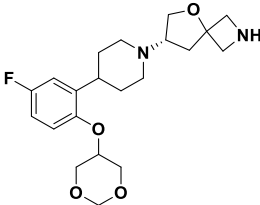
LCMS: Tr: 0,61 min (Método LCMS 1); MS m/z 397,4 [M+H]⁺.

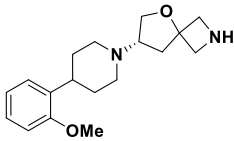
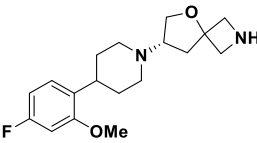
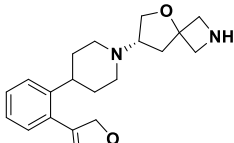
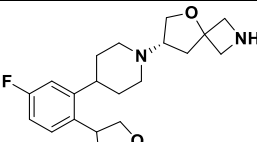
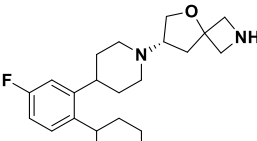
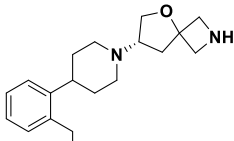
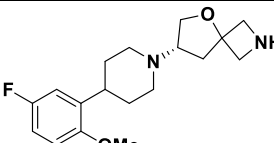
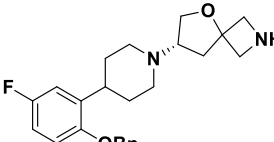
Los siguientes compuestos de la Tabla 6 se prepararon de manera similar utilizando los materiales de partida relevantes:

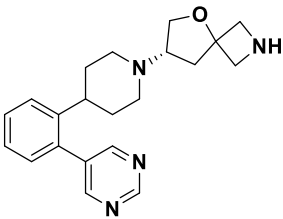
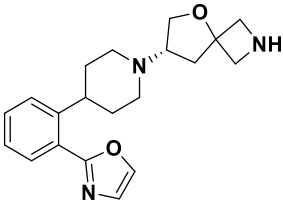
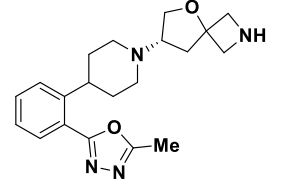
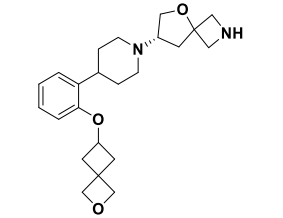
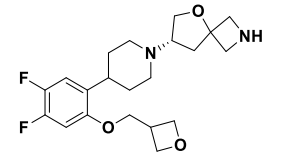
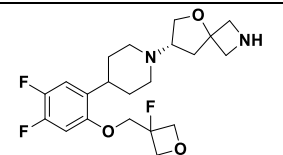
Tabla 6: Intermediarios 7C a 7QQ

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
7C		0,50 Método LCMS 1	407,2 [M+H] ⁺	407,4 [M+H] ⁺
7D		0,88 Método LCMS 2	377,2 [M+H] ⁺	377,2 [M+H] ⁺
7E		0,54 Método LCMS 1	388,2 [M+H] ⁺	388,3 [M+H] ⁺
7F		0,50 Método LCMS 1	407,2 [M+H] ⁺	407,4 [M+H] ⁺
7G		0,94 Método LCMS 2	391,2 [M+H] ⁺	391,2 [M+H] ⁺
7H		0,45 Método LCMS 1	377,2 [M+H] ⁺	377,5 [M+H] ⁺
7I		0,52 Método LCMS 1	405,3 [M+H] ⁺	405,3 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
7J		0,94 Método LCMS 2	391,2 [M+H] ⁺	391,2 [M+H] ⁺
7K		0,60 Método LCMS 1	379,2 [M+H] ⁺	379,4 [M+H] ⁺
7L		0,47 Método LCMS 1	357,3 [M+H] ⁺	357,4 [M+H] ⁺
7M		0,99 Método LCMS 2	407,3 [M+H] ⁺	407,2 [M+H] ⁺
7N		0,92 Método LCMS 2	365,2 [M+H] ⁺	365,1 [M+H] ⁺
7O		0,50 Método LCMS 1	393,3 [M+H] ⁺	393,0 [M+H] ⁺
7P		0,46 Método LCMS 1	359,2 [M+H] ⁺	359,6 [M+H] ⁺

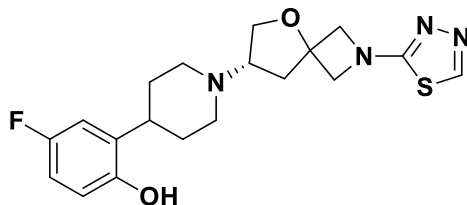
Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
7Q		0,45 Método LCMS 1	345,2 [M+H] ⁺	345,2 [M+H] ⁺
7R		0,85 Método LCMS 1	395,2 [M+H] ⁺	395,4 [M+H] ⁺
7S		0,46 Método LCMS 1	393,3 [M+H] ⁺	393,2 [M+H] ⁺
7T		0,88 Método LCMS 2	351,2 [M+H] ⁺	351,6 [M+H] ⁺
7U		0,45 Método LCMS 1	379,2 [M+H] ⁺	379,5 [M+H] ⁺
7V		0,46 Método LCMS 1	355,2 [M+H] ⁺	355,3 [M+H] ⁺
7W		0,48 Método LCMS 1	393,2 [M+H] ⁺	393,4 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
7X		0,86 Método LCMS 2	303,2 [M+H] ⁺	303,3 [M+H] ⁺
7Y		0,42 Método LCMS 1	321,2 [M+H] ⁺	321,2 [M+H] ⁺
7Z		0,80 Método LCMS 2	341,2 [M+H] ⁺	341,2 [M+H] ⁺
7AA		0,49 Método LCMS 1	361,2 [M+H] ⁺	361,2 [M+H] ⁺
7BB		0,53 Método LCMS 1	375,2 [M+H] ⁺	375,2 [M+H] ⁺
7CC		0,51 Método LCMS 1	371,3 [M+H] ⁺	371,4 [M+H] ⁺
7DD		0,49 Método LCMS 1	321,2 [M+H] ⁺	321,1 [M+H] ⁺
7EE		0,63 Método LCMS 1	415,5 [M+H] ⁺	415,2 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
7FF		0,44 Método LCMS 1	351,2 [M+H] ⁺	351,6 [M+H] ⁺
7GG		0,44 Método LCMS 1	340,2 [M+H] ⁺	340,3 [M+H] ⁺
7HH		0,43 Método LCMS 1	355,2 [M+H] ⁺	355,3 [M+H] ⁺
7II		0,48 Método LCMS 1	385,3 [M+H] ⁺	385,4 [M+H] ⁺
7JJ		0,50 Método LCMS 1	395,2 [M+H] ⁺	395,4 [M+H] ⁺
7KK		0,51 Método LCMS 1	413,2 [M+H] ⁺	413,5 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
7LL		0,45 Método LCMS 1	381,2 [M+H] ⁺	381,1 [M+H] ⁺
7MM		0,44 Método LCMS 1	363,2 [M+H] ⁺	363,3 [M+H] ⁺
7NN		0,50 Método LCMS 1	403,2 [M+H] ⁺	403,4 [M+H] ⁺
7OO		0,52 Método LCMS 1	373,3 [M+H] ⁺	373,6 [M+H] ⁺
7PP		0,43 Método LCMS 1	385,2 [M+H] ⁺	385,2 [M+H] ⁺
7QQ		0,94 Método LCMS 2	391,2 [M+H] ⁺	391,2 [M+H] ⁺

Intermediario 8A: (S)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol

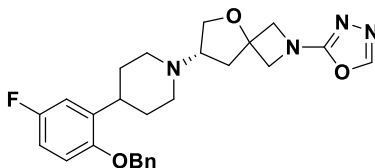


(S)-7-(4-(5-flúor-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilatofluorofenol de *terc*-butilo (Intermediario 4A, 619 mg, 1,523 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se agregó TFA (1,0 ml). La reacción se agitó, se agitó a TA durante una hora y se agregó más TFA (1,0 ml) y la reacción se agitó durante otra hora a TA. Luego, la reacción se concentró y el crudo se disolvió en TPGS-750-M acuoso al 2% (6,8 ml) y THF (0,76 ml) y K_3PO_4 (970 mg, 4,57 mmol) y 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (503 mg, 3,05 mmol) se agregaron. La reacción se agitó a 60°C durante 40 minutos y luego la reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (10% de NH_4OH)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (78 mg, 0,200 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr=0,75 min (Método LCMS 2); MS m/z 391,1 $[M+H]^+$.

^1H RMN (CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 6,77-6,62 (m, 2H), 4,36-4,03 (m, 5H), 3,84-3,72 (m, 1H), 3,17-3,05 (m, 3H), 3,03-2,82 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 1H), 2,35-2,13 (m, 3H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,79-1,61 (m, 2H).

Intermediario 8B: (S)-7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



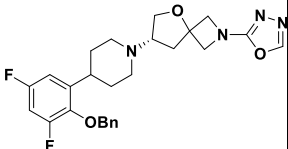
(S)-7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano (Intermediario 7B, 1,00 g, 2,52 mmol) se disolvió en THF (25 ml). La solución de reacción se enfrió a -5°C en un baño de acetona-hielo. Se agregó DIPEA (0,97 ml, 5,55 mmol) seguido de 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (0,725 g, 3,28 mmol) y luego se agregó como un sólido. La mezcla se agitó durante 30 min a -5°C y luego la reacción se concentró a presión reducida. Se agregó EtOAc al residuo y la fase orgánica se lavó con agua y la capa de agua se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron

sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se disolvió en THF (25 ml) y se trató con LiOH (0,36 g, 15,1 mmol) disuelto en agua (8,3 ml) gota a gota durante 3 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. A continuación, la reacción se enfrió hasta -10°C y se agregó HCl acuoso 1 M durante un período de 3 horas hasta que se alcanzó un pH 2. Después, la reacción se vertió en EtOAc y se basificó utilizando Na_2CO_3 2M. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante FCC (MeOH al 0–10% (NH_4OH al 1%)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (655 mg, 1,325 mmol).

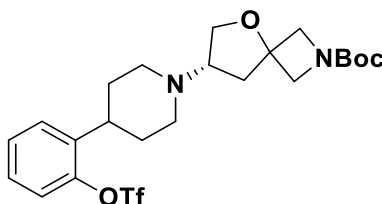
LCMS: Tr: 2,60 min (Método LCMS 4); MS m/z 465,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El siguiente compuesto en la Tabla 7 se preparó utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

Tabla 7: Intermediario 8C

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
8C		0,94 Método LCMS 1	483,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$	483,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Intermediario 9A: 7-(4-(2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de (S)-terc-butilo



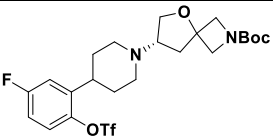
7-(4-(2-hidroxifenil) piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (Intermediario 4E, 1,00g, 2,60 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se agregó piridina (0,42 ml, 5,2 mmol) y la solución se enfrió hasta 0°C . La reacción se agitó a 0°C durante 10 min y luego se agregó gota a gota anhídrido trifluorometansulfónico (2,337 ml, 2,337 mmol, 1

M en DCM). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 horas. Se agregó más piridina (0,21 ml, 2,6 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 10 min. Luego se agregó gota a gota anhídrido trifluometansulfónico (1,17 ml, 1,17 mmol, 1 M en DCM). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se agregó piridina (0,21 ml, 2,6 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 10 min. Se agregó anhídrido trifluormetansulfónico (1,17 ml, 1,17 mmol, 1 M en DCM) a 0°C y la reacción se calentó y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después, la reacción se enfrió hasta 0°C, se diluyó con DCM y se inactivó con solución acuosa de HCl al 10%. Las capas se separaron y la capa de DCM se lavó con solución sat. ac. de NaHCO₃, salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (1,30 g, 2,28 mmol).

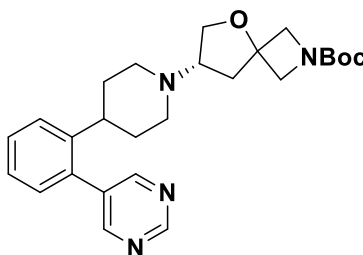
LCMS: Tr: 3,01 min (Método LCMS 4); MS m/z 521,5 [M+H]⁺.

El siguiente compuesto de la Tabla 8 se preparó utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

Tabla 8: Intermediario 9B

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
9B		1,29 Método LCMS 2	539,0 [M+H] ⁺	539,2 [M+H] ⁺

Intermediario 10A: (S)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo



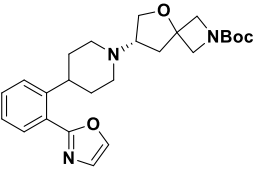
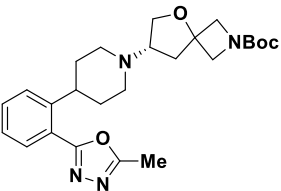
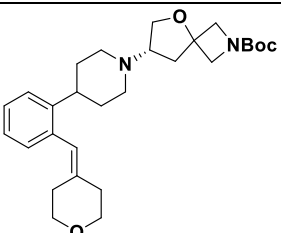
En un vial de vidrio para microondas secado al horno, se agregaron XPhos Pd G2 (12 mg, 0,015 mmol), XPhos (15 mg, 0,031 mmol), tetrahidroxidiboro (44 mg, 0,46 mmol) y acetato de

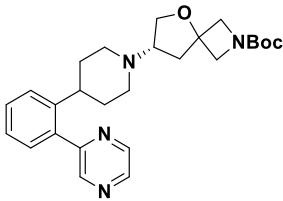
potasio (37 mg, 0,62 mmol). El recipiente se selló, luego se evacuó y se volvió a llenar con gas nitrógeno (el proceso se repitió cuatro veces). Se agregó EtOH (3 ml) con una jeringa, seguido de una solución de (S)-7-(4-(2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (Intermediario 9A, 80 mg, 0,15 mmol) en EtOH (3 mL). La mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80°C durante 2 horas. A continuación, se agregó carbonato de potasio (64 mg, 0,46 mmol) en agua (1 ml, desgasificado previamente), seguido de una solución de 5-bromopirimidina (37 mg, 0,23 mmol) en THF (2 ml, desgasificado). La mezcla de reacción se agitó en el microondas a 80°C durante 14 horas, luego se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 0-100% (1% (NH₄OH al 10% en MeOH))/heptano) para proporcionar el intermediario del título (53 mg, 0,12 mmol).

LCMS: Tr: 0,97 min (Método LCMS 2); MS m/z 451,3 [M+H]⁺.

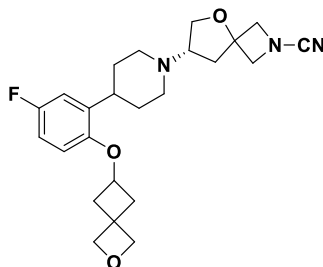
Los siguientes compuestos de la Tabla 9 se prepararon utilizando un procedimiento similar y los materiales de partida relevantes:

Tabla 9: Intermediarios 10B a 10E

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
10B		1,12 Método LCMS 2	440,3 [M+H] ⁺	440,4 [M+H] ⁺
10C		1,01 Método LCMS 2	455,3 [M+H] ⁺	455,4 [M+H] ⁺
10D		1,19 Método LCMS 2	469,4 [M+H] ⁺	469,3 [M+H] ⁺

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
10E		1,00 Método LCMS 2	451,3 [M+H] ⁺	451,6 [M+H] ⁺

Intermediario 11A: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carbonitrilo

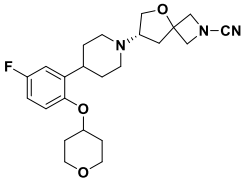
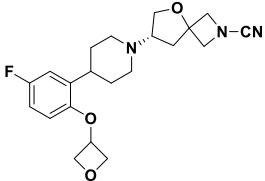


En un matraz de fondo redondo, una solución de (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7NN, 0,136 g, 0,338 mmol) en DCM (3,4 mL) se colocó bajo nitrógeno. Se agregó trietilamina (0,240 ml, 1,689 mmol) seguido de bromuro de cianógeno (0,054 g, 0,507 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 horas y luego se inactivó con una solución de NaOH 0,1 N a pH > 12 y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaOH 0,1 N y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0-100% de NH₃ 7N al 10% en MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título como un sólido blanco (115 mg, 0,269 mmol).

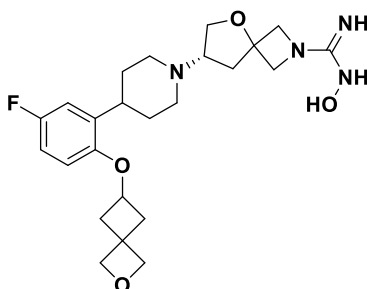
LCMS: Tr: 0,95 min (Método LCMS 2); MS m/z 428,5 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos de la Tabla 10 se prepararon de manera similar, utilizando los materiales de partida relevantes:

Tabla 10: Intermediarios 11B a 11C

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método	Masa Esperada	Masa Observada
11B		0,95 Método LCMS 2	416,2 [M+H] ⁺	416,2 [M+H] ⁺
11C		0,87 Método LCMS 2	388,2 [M+H] ⁺	388,3 [M+H] ⁺

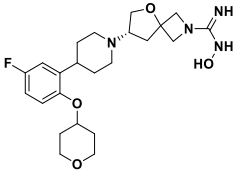
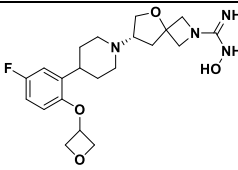
Intermediario 12A: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboximidamida



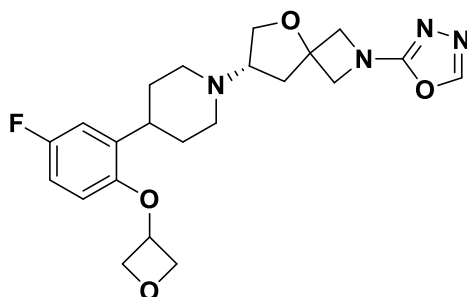
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, una solución de (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-yl)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-yl)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carbonitrilo (Intermediario 11A, 115 mg, 0,269 mmol) en THF (2,7 ml) se agregó K₂CO₃ (112 mg, 0,807 mmol) seguido de clorhidrato de hidroxilamina (33,6 mg, 0,484 mmol). La reacción se agitó a 50°C durante 5 horas y luego a TA durante 17 horas. Se agregó más clorhidrato de hidroxilamina (6,6 mg, 0,09 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante 40 minutos y luego la reacción se concentró y el residuo se recogió en DCM: MeOH 10: 1, se filtró a través de celite y se concentró. El aceite transparente resultante se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional (119 mg, 0,259 mmol). LCMS: Tr: 0,84 min (Método LCMS 2); MS m/z 461,4 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos de la Tabla 11 se prepararon de manera similar, utilizando los materiales de partida relevantes:

Tabla 11: Intermediarios 12B a 12C

Intermediario	Estructura	Tiempo de Retención (min) y Método LCMS	Masa Esperada	Masa Observada
12B		0,84 Método LCMS 2	449,3 [M+H] ⁺	449,4 [M+H] ⁺
12C		0,76 min Método LCMS 2	421,2 [M+H] ⁺	421,3 [M+H] ⁺

Ejemplo 1A: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



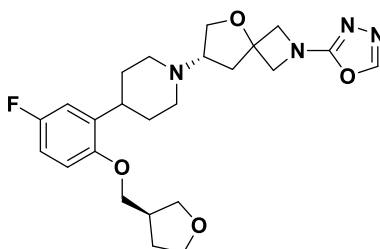
(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7A, 540 mg, 1,49 mmol) se disolvió en TPGS-750-M acuoso al 2% (2,6 ml) y THF (0,3 ml). A continuación, se agregaron 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (329 mg, 1,49 mmol) y fosfato de potasio tribásico (949 mg, 4,47 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se agregó LiOH 2 M (2,2 ml, 4,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó MeOH (6 ml) seguido de una solución de HCl 4 N para ajustar la reacción a pH = 2; luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, la reacción se ajustó a pH > 8 y la capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH/DCM) y se purificó adicionalmente

mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 15–40% MeCN/H₂O (5 mM NH₄OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (214 mg, 0,495 mmol).

LCMS: Tr: 1,77 min (Método LCMS 4); MS m/z 431,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 6,98–6,86 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 5,30–5,19 (m, 1H), 4,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,59–4,47 (m, 2H), 4,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,18–4,09 (m, 2H), 4,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,62 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,05–2,74 (m, 4H), 2,45–2,36 (m, 1H), 2,17–2,00 (m, 3H), 1,81–1,51 (m, 4H).

Ejemplo 1B: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

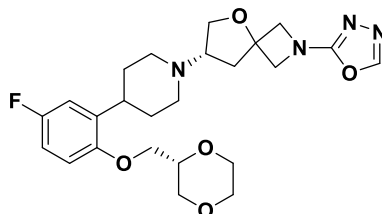


7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (Intermediario 6B, 217 mg, 0,442 mmol) se disolvió en DCM (4,4 ml) y se agregó TFA (0,68 ml, 8,85 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas y luego se concentró y el residuo se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con NaOH 1 N y salmuera y se concentró. Parte de este material (97 mg, 0,248 mmol) se disolvió en THF (0,05 ml) y TPGS-750-M acuoso al 2% (0,45 ml) y 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (54 mg, 0,248 mmol) y K₃PO₄ (52,7 mg, 0,248 mmol) se agregaron. La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó por FCC (0–7% MeOH/DCM) y por HPLC preparativa (C18 OBD 30x50 mm 5 μ m columna, 75 ml/min, 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 0,092 mmol).

LCMS: Tr: 2,05 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ : 8,64 (s, 1H), 6,92–7,02 (m, 3H), 4,22 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 2H), 4,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,98–3,91 (m, 2H), 3,90–3,80 (m, 2H), 3,76 (td, J=8,1, 5,4 Hz, 1H), 3,72–3,65 (m, 1H), 3,65–3,58 (m, 1H), 3,53 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1H), 3,04–2,91 (m, 2H), 2,89–2,74 (m, 2H), 2,70–2,61 (m, 1H), 2,45–2,37 (m, 1H), 2,13–1,97 (m, 4H), 1,74–1,63 (m, 3H), 1,63–1,51 (m, 2H).

Ejemplo 1C: 5-((S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-2-il)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo

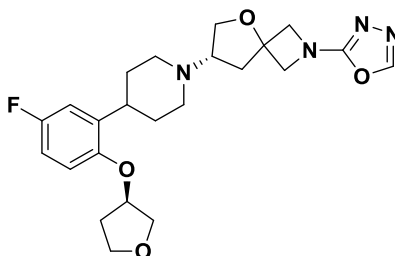


(S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxano-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 7C, 84 mg, 0,21 mmol) se disolvió en TPGS-750-M acuoso al 2% (372 μ L) y THF (41 μ L). Se agregaron 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (46 mg, 0,21 mmol) y fosfato de potasio tribásico (44 mg, 0,21 mmol) y la reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A. El crudo se purificó mediante FCC (0-7% MeOH/DCM) y mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% MeCN/H₂O (5 mM NH₄OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 0,058 mmol).

LCMS: Tr: 1,90 min (Método LCMS 4); MS m/z 475,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 4,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 8,3, 3,9 Hz, 2H), 4,04-3,89(m, 4H), 3,81-3,88 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 12,7, 7,3 Hz, 1H), 2,12-2,01 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,65-1,51(m, 2H).

Ejemplo 1D: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



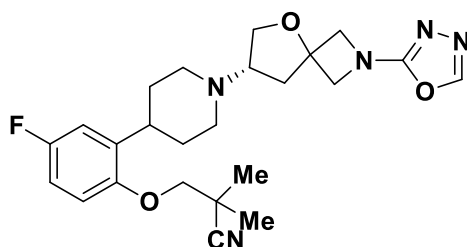
(S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxano-2-il) metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3,4]octano (Intermediario 7D, 84 mg, 0,21 mmol) se disolvió en TPGS-750-M acuoso al 2% (372 μ L) y THF (41 μ L). Se agregaron 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (46 mg, 0,21 mmol) y fosfato de potasio tribásico (44 mg, 0,21 mmol) y la reacción se trató de forma similar al Ejemplo 1A. El crudo se purificó mediante FCC (0-7% MeOH/DCM) seguido

de HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,058 mmol).

LCMS: Tr: 1,91 min (Método LCMS 4); MS m/z 445,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,07–6,88 (m, 3H), 5,01 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,18–4,09 (m, 2H), 4,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,89–3,71 (m, 4H), 3,67–3,57 (m, 1H), 3,03–2,90 (m, 2H), 2,80 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 2,40 (dd, J = 12,8, 7,9 Hz, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,12–1,89 (m, 4H), 1,63 (m, 4H).

Ejemplo 1E: (S)-3-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo

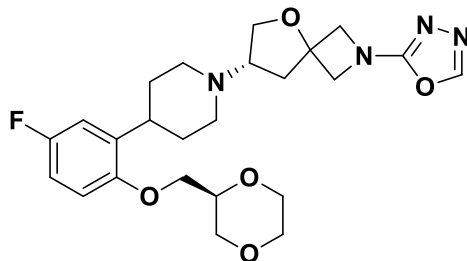


(S)-3-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2,2-dimetilpropanonitrilo (Intermediario 7E, 20 mg, 0,052 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (14 mg, 0,062 mmol) y fosfato de potasio tribásico (13 mg, 0,062 mmol) se disolvieron en TPGS-750-M acuoso al 2% (0,7 mL) y THF (0,18 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, luego se agregaron 0,5 mL de MeOH y LiOH monohidrato (13 mg, 0,31 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó HCl 6 M para ajustar el pH a 4 y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la reacción se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,8 mg, 0,0060 mmol).

LCMS: Tr: 2,09 min (Método LCMS 4); MS m/z 456,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,02–6,81 (m, 3H), 4,35–4,24 (m, 2H), 4,23–4,12 (m, 2H), 4,11–4,03 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,81–3,71 (m, 1H), 3,12–3,04 (m, 3H), 2,95–2,85 (m, 1H), 2,62–2,51 (m, 1H), 2,34–2,20 (m, 2H), 2,18–2,08 (m, 1H), 1,98–1,85 (m, 2H), 1,77–1,62 (m, 2H), 1,50 (s, 6H).

Ejemplo 1F: (S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

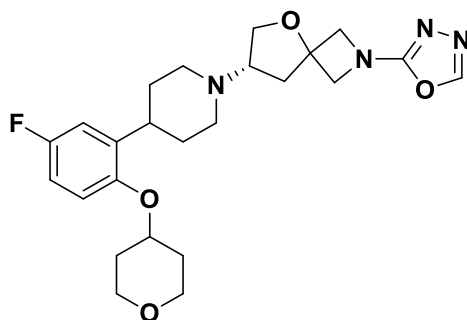


(S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxano-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3,4]octano (intermediario 7F, 84 mg, 0,21 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (46 mg, 0,21 mmol) y fosfato de potasio tribásico (44 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en TPGS-750-M acuoso al 2% (0,37 ml) y THF (0,041 ml). La reacción se trató de forma similar al Ejemplo 1A. El crudo se purificó mediante FCC (0-10% MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% MeCN/H₂O (5 mM NH₄OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 0,059 mmol).

LCMS: Tr: 1,90 min (Método LCMS 4); MS m/z 475,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 4,05-3,89 (m, 4H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 3H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, *J* = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 2,13-2,01 (m, 3H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 1G: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



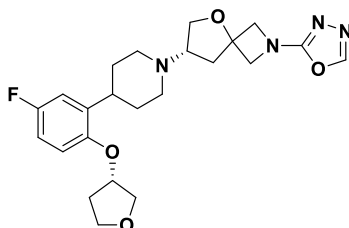
(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7G, 70 mg, 0,18 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (40 mg, 0,18 mmol) y fosfato de potasio tribásico (38 mg, 0,18 mmol) se disolvieron en 2% de TPGS-750-M acuoso (0,32 ml) y THF (0,036 ml). La reacción se trató de

manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0–10% MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% MeCN/H₂O (5 mM NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (21 mg, 0,044 mmol).

LCMS: Tr: 1,58 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,07–6,90 (m, 3H), 4,53 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,15–4,10 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 3,85–3,76 (m, 2H), 3,66–3,59 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,02–2,93 (m, 2H), 2,92–2,77 (m, 2H), 2,40 (dd, *J* = 12,7, 7,3 Hz, 1H), 2,12–2,02 (m, 3H), 1,98–1,88 (m, 2H), 1,75–1,65 (m, 2H), 1,64–1,53 (m, 4H).

Ejemplo 1H: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

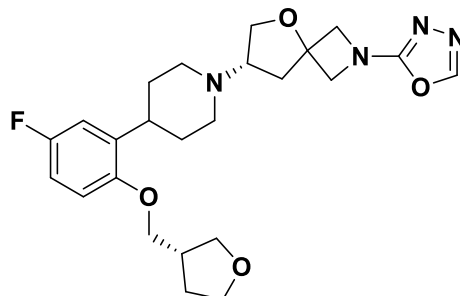


7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de (S)-terc-butilo (Intermediario 7H, 91 mg, 0,24 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (53 mg, 0,24 mmol) y fosfato de potasio tribásico (51 mg, 0,24 mmol) se disolvieron en TPGS-750-M acuoso al 2% (0,44 ml) y THF (0,048 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0–10% MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH), 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 0,092 mmol).

LCMS: Tr: 1,91 min (Método LCMS 4); MS m/z 445,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,04–6,90 (m, 3H), 5,05–4,98 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,15–4,09 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,96–3,90 (m, 1H), 3,89–3,82 (m, 1H), 3,82–3,71 (m, 3H), 3,66–3,57 (m, 1H), 3,02–2,91 (m, 2H), 2,85–2,74 (m, 2H), 2,42–2,36 (m, 1H), 2,26–2,12 (m, 1H), 2,10–1,90 (m, 4H), 1,75–1,48 (m, 4H).

Ejemplo 1I: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

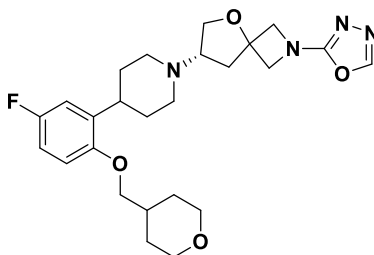


(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7J, 81 mg, 0,21 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (46 mg, 0,21 mmol) y fosfato de potasio tribásico (44 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,37 ml) y THF (0,042 ml) y la reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH), 75 mL/min), para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 0,064 mmol).

LCMS: Tr: 2,05 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,01-6,93 (m, 3H), 4,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,52 (dd, *J* = 8,6, 6,1 Hz, 1H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 1H), 2,40 (dd, *J* = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,62-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 1J: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



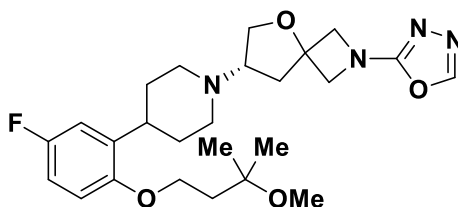
(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7I, 197 mg, 0,453 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (120 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (0,16 ml, 0,91 mmol) se disolvieron en THF (2,3 ml). La reacción se agitó durante 2 h y luego se evaporó a presión reducida. El residuo se

disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (2 ml) y se agregó agua (1 ml) y LiOH (114 mg, 2,72 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se agregó HCl 6 M acuoso (0,76 ml) para ajustar el pH a 2 y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, la reacción se basificó ($\text{pH} > 8$) con una solución saturada de carbonato de sodio. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (MeOH al 0–10% (10% de NH_4OH /DCM) para proporcionar el compuesto del título (157 mg, 0,33 mmol).

LCMS: Tr: 2,16 min (Método LCMS 4); MS m/z 473,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,88 (m, 3H), 4,29 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,10–4,03 (m, 1H), 3,99 (dd, $J = 10,8, 3,4$ Hz, 2H), 3,83 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,78–3,71 (m, 1H), 3,52–3,43 (m, 2H), 3,14–2,84 (m, 4H), 2,54 (dd, $J = 12,9, 7,4$ Hz, 1H), 2,28–1,99 (m, 4H), 1,91–1,59 (m, 6H), 1,51 (m, 2H).

Ejemplo 1K: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

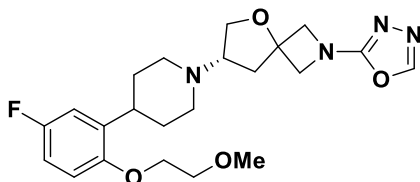


(S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7M, 79 mg, 0,19 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (43 mg, 0,19 mmol) y K_3PO_4 se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,35 ml) y THF (0,039 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y luego se purificó por HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μm 10–30% de MeCN/ H_2O (NH_4OH 5 mM), 75 ml/min), para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 0,022 mmol).

LCMS: Tr: 2,38 min (Método LCMS 4); MS m/z 475,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H), 7,01–6,9 (m, 3H), 4,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 2H), 4,05–3,97 (m, 3H), 3,93 (dd, $J = 8,3, 6,8$ Hz, 1H), 3,61 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,01–2,90 (m, 2H), 2,90–2,75 (m, 2H), 2,40 (dd, $J = 12,7, 7,3$ Hz, 1H), 2,10–1,98 (m, 3H), 1,91 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 1,73–1,51 (m, 4H), 1,17 (s, 6H).

Ejemplo 1L: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

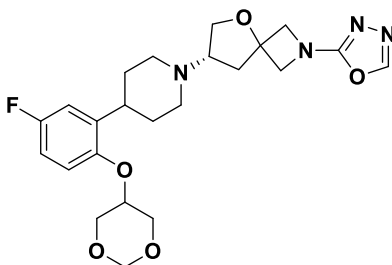


A una solución de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7N, 61 mg, 0,17 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,30 ml) y THF (0,034 ml), se le agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (37 mg, 0,17 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (36 mg, 0,17 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM), 75 ml/min), para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,036 mmol).

LCMS: Tr: 1,95 min (Método LCMS 4); MS m/z 433,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,04-6,91 (m, 3H), 4,27-3,89 (m, 7H), 3,71-3,57 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,01-2,74 (m, 4H), 2,40 (dd, J = 12,8, 7,3 Hz, 1H), 2,04 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 2H), 1,56 (m, 2H).

Ejemplo 1M: (S)-7-(4-(2-((1,3-dioxan-5-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



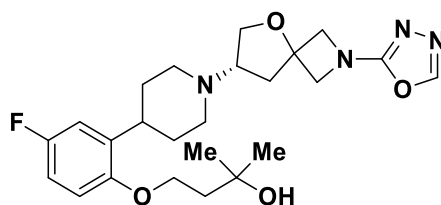
A una solución de (S)-7-(4-(2-((1,3-dioxano-5-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7W, 99 mg, 0,25 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,454 mL) y THF (0,05 mL), se le agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (56 mg, 0,25 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (161 mg, 0,757 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m

25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min), para proporcionar el compuesto del título (9,0 mg, 0,018 mmol).

LCMS: Tr: 0,87 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,03–6,93 (m, 3H), 4,99–4,85 (m, 2H), 4,41–4,33 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,16–4,09 (m, 2H), 4,05–3,99 (m, 4H), 3,98–3,90 (m, 1H), 3,76–3,68 (m, 1H), 3,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,02–2,90 (m, 2H), 2,88–2,75 (m, 2H), 2,40 (dd, *J* = 13,2, 7,3 Hz, 1H), 2,12–1,98 (m, 3H), 1,77–1,65 (m, 2H), 1,64–1,49 (m, 2H).

Ejemplo 1N: (S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol

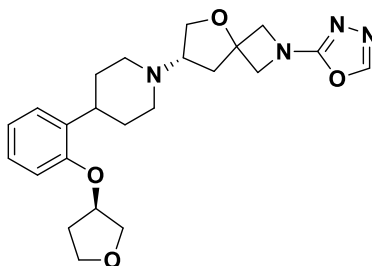


A una solución de (S)-4-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol (Intermediario 7O, 147 mg, 0,38 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,674 mL) y THF (75 µL), se agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (83 mg, 0,38 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (79 mg, 0,38 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y luego el crudo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 µm 10–30% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min), para proporcionar el compuesto del título (88 mg, 0,19 mmol).

LCMS: Tr: 1,93 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,02–6,77 (m, 3H), 4,36–4,22 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 3,08 (m, 3H), 2,90 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 13,0, 8,4 Hz, 1H), 1,85 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 1,80–1,60 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 1O: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

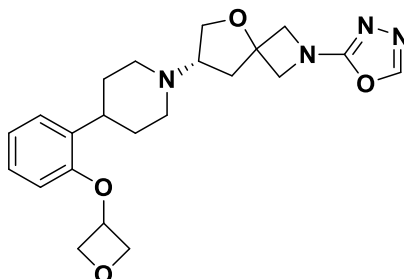


A una solución de (S)-7-(4-(2-(((R)-tetrahydrofurano-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7P, 179 mg, 0,499 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (890 μ L) y THF (100 μ L) se le agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (110 mg, 0,499 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (106 mg, 0,499 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 0,13 mmol).

LCMS: Tr: 1,87 min (Método LCMS 4); MS m/z 427,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 6,96-6,85 (m, 2H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 8,3, 2,9 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,84-3,72 (m, 3H), 3,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,87-2,74 (m, 2H), 2,40 (dd, *J* = 12,7, 7,3 Hz, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 3H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,74-1,51 (m, 4H).

Ejemplo 1P: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



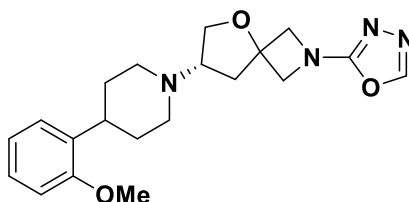
A una solución de (S)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7Q, 97 mg, 0,28 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M

acuoso al 2% (510 μ L) y THF (60 μ L) se le agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (62 mg, 0,28 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (60 mg, 0,28 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y luego el crudo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 15–40% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0,062 mmol).

LCMS: Tr: 1,74 min (Método LCMS 4); MS m/z 413,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,24–7,18 (m, 1H), 7,15–7,07 (m, 1H), 6,98–6,88 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,32–5,22 (m, 1H), 4,93 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,58–4,47 (m, 2H), 4,27–4,19 (m, 1H), 4,17–4,09 (m, 2H), 4,16–4,00 (m, 1H), 3,98–3,91 (m, *J* = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 3,69–3,59 (m, 1H), 3,04–2,85 (m, 3H), 2,85–2,77 (m, 1H), 2,46–2,37 (m, 1H), 2,17–2,02 (m, 3H), 1,81–1,68 (m, 2H), 1,68–1,56 (m, 2H).

Ejemplo 1Q: (S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

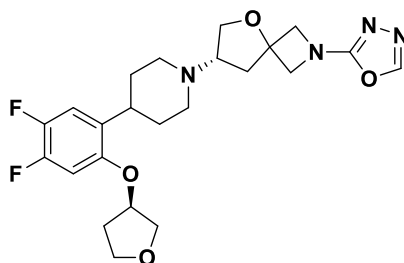


A una solución de (S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7X, 81 mg, 0,27 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (480 μ L) y THF (50 μ L) se agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (59 mg, 0,27 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (57 mg, 0,27 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 15–40% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,026 mmol).

LCMS: Tr: 1,94 min (Método LCMS 4); MS m/z 371,0 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,22–7,11 (m, 2H), 6,99–6,83 (m, 2H), 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 8,1, 3,2 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,03–2,91 (m, 2H), 2,90–2,81 (m, 1H), 2,80–2,73 (m, 1H), 2,39 (dd, *J* = 12,7, 7,3 Hz, 1H), 2,12–1,97 (m, 3H), 1,74–1,47 (m, 4H).

Ejemplo 1R: (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

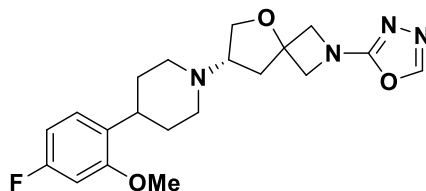


A una solución de (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7R, 96 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (440 μ L) y THF (50 μ L) se agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (54 mg, 0,24 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (52 mg, 0,24 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,073 mmol).

LCMS: Tr: 2,01 min (Método LCMS 4); MS m/z 463,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 12,1, 9,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 5,08-5,01 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,12 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 10,3, 4,4 Hz, 1H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,60 (dd, *J* = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,39 (dd, *J* = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,09-1,89 (m, 4H), 1,72-1,48 (m, 4H).

Ejemplo 1S: (S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



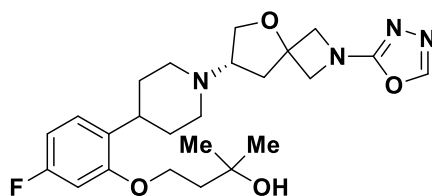
A una solución de (S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7Y, 279 mg, 0,87 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (1,6 ml) y THF (175 μ L) se le agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de

etilo (192 mg, 0,87 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (185 mg, 0,87 mmol). La mezcla se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0–7% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 0,27 mmol).

LCMS: Tr: 2,04 min (Método LCMS 4); MS m/z 389,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 6,74–6,62 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,16–4,08 (m, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,97–3,89 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,68–3,56 (m, 1H), 3,03–2,89 (m, 2H), 2,86–2,72 (m, 2H), 2,43–2,36 (m, 1H), 2,13–1,95 (m, 3H), 1,74–1,51 (m, 4H).

Ejemplo 1T: (S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol

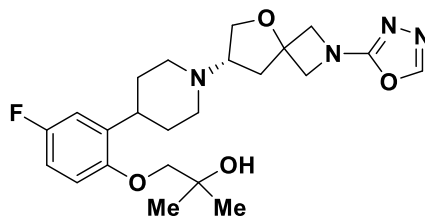


A una solución de (S)-4-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol (Intermediario 7S, 141 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de TPGS acuoso al 2%–750-M (0,65 mL) y THF (70 μ L) se le agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (79 mg, 0,36 mmol) seguido de fosfato de potasio tribásico (76 mg, 0,36 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 0,094 mmol).

LCMS: Tr: 1,97 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,60–8,67 (m, 1H), 7,20–7,09 (m, 1H), 6,89–6,79 (m, 1H), 6,71–6,63 (m, 1H), 4,41–4,34 (m, 1H), 4,27–3,99 (m, 7H), 3,98–3,88 (m, 1H), 3,67–3,57 (m, 1H), 3,30–3,28 (m, 1H), 3,05–2,89 (m, 2H), 2,87–2,71 (m, 2H), 2,45–2,36 (m, 1H), 2,13–1,96 (m, 3H), 1,75–1,48 (m, 4H), 1,22–1,12 (m, 6H).

Ejemplo 1U: (S)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol

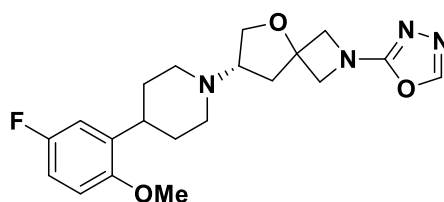


(S)-1-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-yl)piperidin-4-yl)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 7U, 67 mg, 0,18 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (39 mg, 0,18 mmol) y fosfato de potasio tribásico (38 mg, 0,18 mmol) se suspendieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (1,6 ml) y THF (0,16 ml). La reacción se trató de forma similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min), para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, 0,013 mmol).

LCMS: Tr: 1,85 min (Método LCMS 4); MS m/z 447,6 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,94-6,83 (m, 3H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 3,15-3,04 (m, 3H), 2,90 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 13,0, 8,4 Hz, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 1V: (S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

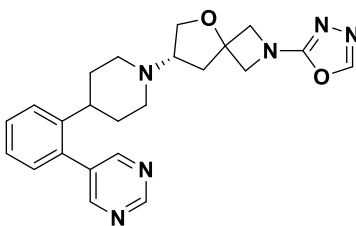


(S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7DD, 116 mg, 0,362 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (80 mg, 0,362 mmol) y fosfato de potasio tribásico (77 mg, 0,362 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,65 ml) y THF (0,07 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH/DCM) y posteriormente mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min), para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 0,097 mmol).

LCMS: Tr: 1,98 min (Método LCMS 4); MS m/z 389,3 [M+H]⁺.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H), 7,13–6,82 (m, 3H), 4,22 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,15–4,09 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 8,6, 6,8$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,62 (dd, $J = 8,5, 7,1$ Hz, 1H), 3,04–2,90 (m, 2H), 2,90–2,72 (m, 2H), 2,39 (dd, $J = 12,9, 7,3$ Hz, 1H), 2,12–1,99 (m, 3H), 1,73–1,51 (m, 4H).

Ejemplo 1W: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



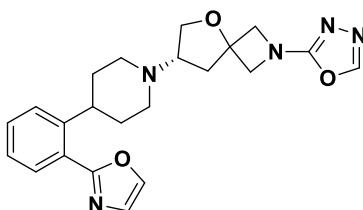
(S)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano

(Intermediario 7FF, 34 mg, 0,097 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (28 mg, 0,13 mmol) y fosfato de potasio tribásico (31 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,30 ml) y THF (0,030 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el residuo se purificó por HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μm 25–40% de MeCN/ H_2O (NH_4OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 0,041 mmol).

LCMS: Tr: 1,52 min (Método LCMS 4); MS m/z 419,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9,23 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,41–7,30 (m, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,20–4,07 (m, 2H), 4,00 (dd, $J = 8,5, 6,7$ Hz, 1H), 3,73 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,07–2,90 (m, 2H), 2,85–2,68 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,40 (dd, $J = 12,9, 7,1$ Hz, 1H), 2,13 (dd, $J = 12,6, 8,1$ Hz, 1H), 1,96 (q, $J = 11,1, 10,6$ Hz, 2H), 1,84 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 1,77–1,67 (m, 2H).

Ejemplo 1X: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

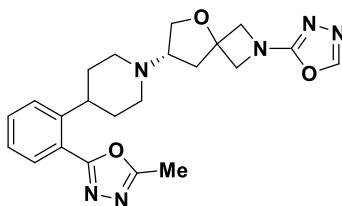


(S)-7-(4-(2-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7GG, 25 mg, 0,074 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (21 mg, 0,096 mmol) y fosfato de potasio tribásico (20 mg, 0,096 mmol) se disolvieron en una mezcla de 2% de TPGS-750-M acuoso (0,30 ml) y THF (0,030 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A, el crudo se purificó por HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,032 mmol).

LCMS: Tr: 1,78 min (Método LCMS 4); MS m/z 408,6 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,38-7,22 (m, 2H), 4,36-4,23 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 3,55-3,40 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,88 (dd, *J* = 11,5, 2,3 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 2,30-2,05 (m, 3H), 1,82 (m, 4H).

Ejemplo 1Y: (S)-7-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

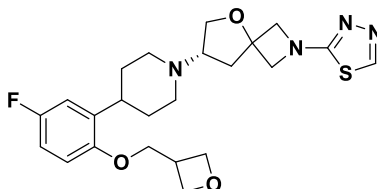


(S)-7-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7HH, 7,0 mg, 0,020 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (5,7 mg, 0,026 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,5 mg, 0,026 mmol) se disolvieron en un mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,60 ml) y THF (0,060 ml). La reacción se trató de forma similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge Péptido BEH C18 5 μ m 19x150 mm 25-40% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 30 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1 mg, 0,002 mmol).

LCMS: Tr: 1,58 min (Método LCMS 4); MS m/z 423,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,63-7,48 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 4,36-4,24 (m, 2H), 4,18 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 3,62-3,45 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,55 (dd, *J* = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,33-2,07 (m, 3H), 1,86 (m, 4H).

Ejemplo 2A: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

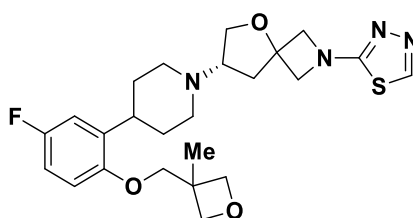


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorfenol (Intermediario 8A, 11 mg, 0,028 mmol), 3-(yodometil)oxetano (14 mg, 0,070 mmol) y carbonato de cesio (14 mg, 0,042 mmol) se disolvieron en MeCN (0,5 ml). La reacción se agitó a 60°C durante la noche y luego se concentró a presión reducida, y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, 0,013 mmol).

LCMS: Tr: 1,91 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,66 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 4,92-4,87 (m, 2H), 4,71-4,59 (m, 2H), 4,33-4,01 (m, 7H), 3,86-3,73 (m, 1H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 3H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 2H).

Ejemplo 2B: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

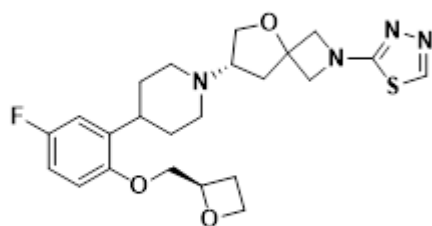


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorfenol (Intermediario 8A, 15 mg, 0,038 mmol) se disolvió en acetonitrilo (0,75 mL), y se agregó 3-(bromometil)-3-metiloxetano (13 mg, 0,077 mmol) seguido de carbonato de cesio (19 mg, 0,058 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante la noche, se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el título compuesto (4,5 mg, 0,0093 mmol).

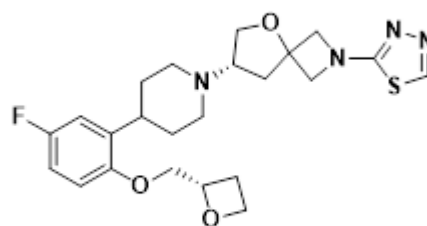
LCMS: Tr: 2,08 min (Método LCMS 4); MS m/z 475,2 [M+H]⁺.

^1H RMN (CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,03–6,82 (m, 3H), 4,73–4,66 (m, 2H), 4,51–4,43 (m, 2H), 4,33–4,05 (m, 5H), 4,01 (s, 2H), 3,83–3,72 (m, 1H), 3,16–2,98 (m, 3H), 2,95–2,85 (m, 1H), 2,65–2,47 (m, 1H), 2,30–2,08 (m, 3H), 1,94–1,81 (m, 2H), 1,79–1,60 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

Ejemplo 2C: Trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano y **Ejemplo 2D:** trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o trifluoracetato de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-oxetan-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



isómero de oxetano (R)



isómero de oxetano (S)

(S)-2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 8A, 30 mg, 0,077 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,2 mL) y se agregaron 2-(bromometil)oxetano (10 mg, 0,066 mmol) y carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a 60°C durante la noche, luego se agregó más 2-(bromometil)oxetano (20 mg, 0,13 mmol) y la reacción se calentó a 60°C durante la noche. Se agregó 2-(bromometil)oxetano adicional (40 mg, 0,077 mmol) seguido de carbonato de cesio (25 mg, 0,077 mmol) y la reacción se calentó a 75°C durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge Péptido BEH C18 5 μm 19x150 mm 30–45% de MeCN/ H_2O (NH_4OH 10 mM) 30 ml/min) para proporcionar los diastereoisómeros separados como sales de TFA: Pico 1 (Ejemplo 2C, 4,5 mg, 0,0093 mmol) y Pico 2 (Ejemplo 2D, 3,6 mg, 0,0061 mmol).

Ejemplo 2C:

LCMS: Tr: 1,92 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,2 [M+H]⁺.

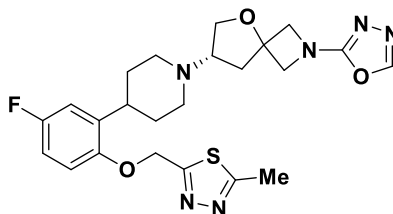
¹H RMN (CD₃OD) δ 8,66 (s, 1H), 6,96–6,90 (m, 2H), 6,90–6,83 (m, 1H), 4,33–4,21 (m, 2H), 4,20–4,03 (m, 5H), 3,82–3,73 (m, 1H), 3,18–2,97 (m, 4H), 2,95–2,86 (m, 1H), 2,85–2,79 (m, 1H), 2,61–2,51 (m, 2H), 2,30–2,02 (m, 4H), 1,98–1,79 (m, 3H), 1,70 (br s, 2H).

Ejemplo 2D:

LCMS: Tr: 2,02 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,6 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,66 (s, 1H), 6,99–6,92 (m, 2H), 6,91–6,83 (m, 1H), 5,25–5,09 (m, 1H), 4,79–4,63 (m, 2H), 4,32–4,21 (m, 2H), 4,19–4,03 (m, 5H), 3,83–3,73 (m, 1H), 3,18–3,05 (m, 3H), 2,96–2,88 (m, 1H), 2,87–2,69 (m, 2H), 2,62–2,50 (m, 1H), 2,30–2,10 (m, 3H), 1,99–1,82 (m, 2H), 1,79–1,62 (m, 2H).

Ejemplo 2E: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

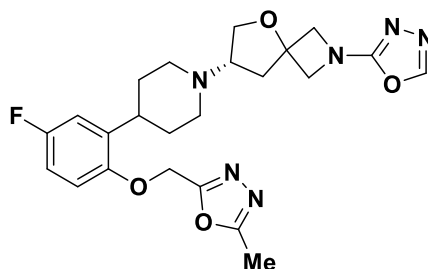


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol, (Intermediario 4F, 14 mg, 0,037 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 mL) y se agregó 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-tiadiazol (7,2 mg, 0,049 mmol) seguido de carbonato de cesio (18 mg, 0,056 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 µm 15–40% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (9,8 mg, 0,020 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,78 min (Método LCMS 4); MS m/z 487,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,09–7,04 (m, 1H), 7,01–6,95 (m, 1H), 6,95–6,87 (m, 1H), 5,49 (d, J=3,4 Hz, 2H), 4,35–4,23 (m, 2H), 4,22–4,12 (m, 2H), 4,10–4,02 (m, 1H), 3,81–3,70 (m, 1H), 3,17–2,95 (m, 3H), 2,94–2,86 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,61–2,47 (m, 1H), 2,29–2,08 (m, 3H), 1,93–1,78 (m, 2H), 1,77–1,61 (m, 2H).

Ejemplo 2F: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

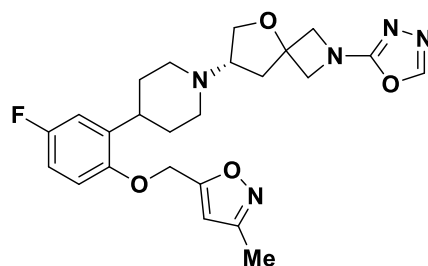


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-yl)piperidin-4-yl)-4-fluorophenol (Intermediario 4F, 20,2 mg, 0,054 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se agregaron 2-(clorometil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol (8,9 mg, 0,065 mmol) y carbonato de cesio (35,2 mg, 0,108 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 15–40% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,032 mmol).

LCMS: Tr: 0,87 min (Método LCMS 3), MS m/z 471,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,08 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 6,93–6,86 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,34–4,23 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, *J* = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, *J* = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 3,13–2,94 (m, 3H), 2,87 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,55–2,48 (m, 1H), 2,26–2,09 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,76–1,62 (m, 2H).

Ejemplo 2G: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metilisoxazol-5-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



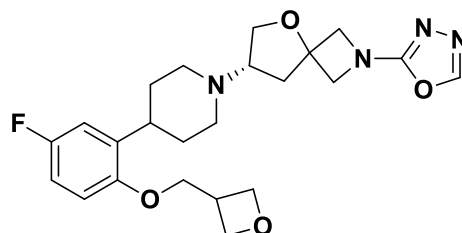
(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-yl)piperidin-4-yl)-4-fluorophenol (Intermediario 4F, 18,6 mg, 0,050 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y luego se agregaron 5-(clorometil)-3-metilisoxazol (8,26 mg, 0,060 mmol) y carbonato de cesio (32,4 mg, 0,099 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la capa orgánica se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg, 0,029 mmol).

LCMS: Tr: 1,08 min (Método LCMS 3); MS m/z 470,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 6,97–6,84 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,34–4,24 (m, 2H), 4,16 (q, J = 8,8 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 8,5, 7,6 Hz, 1H), 3,14–3,03 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25–2,08 (m, 3H), 1,84–1,75 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 2H: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

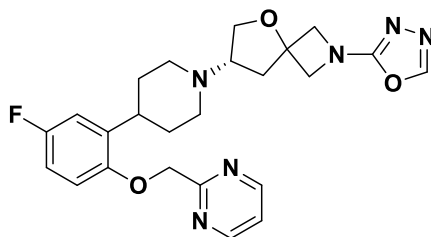


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 18,3 mg, 0,049 mmol) se disolvió en 0,5 mL de DMF y se agregaron 3-(yodometil)oxetano (19,36 mg, 0,098 mmol) y carbonato de cesio (31,8 mg, 0,098 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30 x 50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (12,1 mg, 0,027 mmol).

LCMS: Tr: 0,97 min (Método LCMS 3); MS m/z 445,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,02–6,78 (m, 3H), 4,88 (dd, J = 8,0, 6,1 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,34–4,23 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 8,9, 7,4 Hz, 4H), 4,06 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,14–2,97 (m, 3H), 2,88 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,27–2,08 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 2I: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(pirimidin-2-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

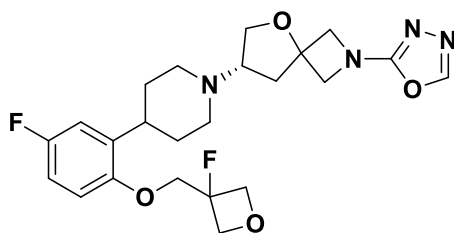


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-yl) piperidin-4-yl)-4-fluorophenol (Intermediario 4F, 20,5 mg, 0,055 mmol) se disolvió en 0,5 mL de DMF y luego se agregó 2-(clorometil)pirimidina (8,89 mg, 0,066 mmol) y carbonato de cesio (35,7 mg, 0,110 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 15–40% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 0,034 mmol).

LCMS: Tr: 0,92 min (Método LCMS 3); MS m/z 467,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,44 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,97–6,90 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,34–4,23 (m, 2H), 4,16 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,80–3,70 (m, 1H), 3,10 (m, 3H), 2,87 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,53 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,28–2,08 (m, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 2J: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



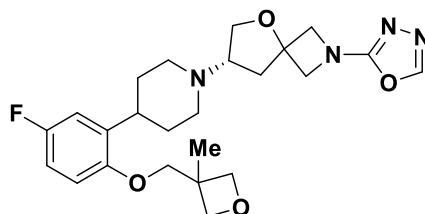
(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-yl)piperidin-4-yl)-4-fluorophenol (Intermediario 4F, 17,4 mg, 0,046 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml) y luego se agregaron 4-metilbencenosulfonato de 3-fluorooxetan-3-il)metilo (disponible comercialmente, 13,3 mg, 0,051 mmol) y carbonato de cesio (30,3 mg, 0,093 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 50°C durante la noche y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50

mm 5 μm 25–50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,7 mg, 0,0058 mmol).

LCMS: Tr: 1,01 min (Método LCMS 3); MS m/z 463,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,03–6,84 (m, 3H), 4,84–4,72 (m, 4H), 4,39–4,23 (m, 4H), 4,16 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 3,13–3,04 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,89 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,27–2,07 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

Ejemplo 2K: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

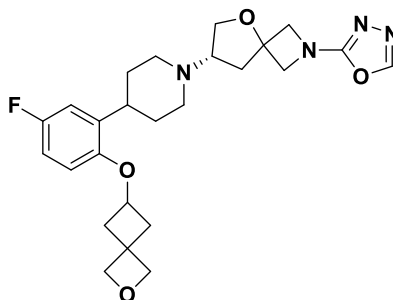


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 19 mg, 0,051 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,0 mL) y 3-(bromometil)-3-metiloxetano (16,8 mg, 0,101 mmol) y carbonato de cesio (25 mg, 0,076 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante la noche. Luego se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μm 25–50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (10,7 mg, 0,023 mmol).

LCMS: Tr: 2,00 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 6,81–7,02 (m, 3H), 4,66–4,72 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,24–4,35 (m, 2H), 4,12–4,21 (m, 2H), 4,03–4,10 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,71–3,80 (m, 1H), 2,98–3,17 (m, 3H), 2,83–2,95 (m, 1H), 2,47–2,60 (m, 1H), 2,08–2,29 (m, 3H), 1,80–1,93 (m, 2H), 1,59–1,76 (m, 2H), 1,45 (s, 3H).

Ejemplo 2L: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo

A una solución de 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ol (500 mg, 4,38 mmol), DMAP (53 mg, 0,438 mmol) y trietilamina (1,53 mL, 10,95 mmol) en DCM (15 mL) a 0°C, se agregó cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (877 mg, 4,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con una solución de HCl 1 N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0 → 60% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (1,04 g, 3,68 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 0,87 min (Método LCMS 2); MS m/z 269,3 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

A una solución de MeCN (5 ml) de (S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 100 mg, 0,267 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo (79 g, 0,294 mmol), se agregó Cs₂CO₃ (348 mg, 1,07 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 18 horas. El crudo se concentró a presión reducida y luego se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Los orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el crudo se purificó por FCC (0-8% MeOH (1% de NH₄OH)/DCM). El material aislado se disolvió en MeCN: agua 3:7 y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (52 mg, 0,105 mmol) como un sólido blanco. La estereoquímica de este compuesto se confirmó mediante cristalografía de rayos X.

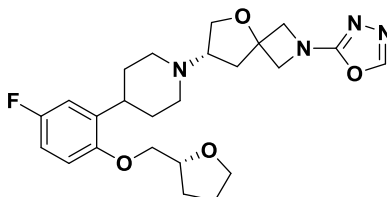
[α]_D²⁵ = -11,04 ° (c = 1,0400 p/v%, CH₃OH).

LCMS: Tr: 1,96 min (Método LCMS 4); MS m/z 471,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 9,8, 3,0 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 8,5, 3,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,75, (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (p, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38-4,23 (m, 2H), 4,16 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (t, J = 8,0 Hz,

1H), 3,17–3,04 (m, 2H), 3,03–2,85 (m, 2H), 2,85–2,75 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,36–2,09 (m, 5H), 1,87–1,74 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

Ejemplo 2M: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo

Se disolvió (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metanol (400 mg, 3,92 mmol) en DCM (6 ml) y se agregaron cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (896 mg, 4,70 mmol), trietilamina (0,82 ml, 5,9 mmol) y DMAP (24 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se neutralizó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las capas de DCM combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante FCC (0–50% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (925 mg, 3,61 mmol) como un aceite incoloro.

LCMS: Tr: 0,92 min (Método LCMS 1), MS m/z 257,1 [M+H]⁺.

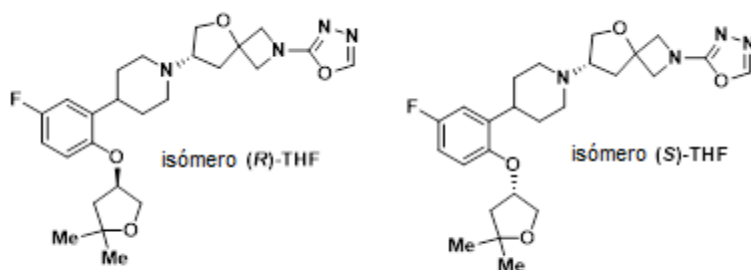
Paso 2: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 15 mg, 0,040 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1 mL) y se agregó 4-metilbencenosulfonato de (R)-(tetrahidrofuran-2-il)metilo (13 mg, 0,052 mmol) seguido de carbonato de cesio (20 mg, 0,060 mmol). La reacción se agitó a 75°C durante 18 horas. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 µm 10–30% de MeCN/H₂O (ácido fórmico al 0,1%) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,9 mg, 0,0011 mol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 2,09 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 6,99–6,77 (m, 3H), 4,35–4,23 (m, 3H), 4,21–4,12 (m, 2H), 4,11–4,04 (m, 1H), 4,02–3,89 (m, 3H), 3,87–3,72 (m, 2H), 3,15–2,98 (m, 3H), 2,94–2,85 (m, 1H), 2,60–2,50 (m, 1H), 2,29–1,80 (m, 9H), 1,76–1,59 (m, 2H).

Ejemplo 2N: (S)-7-(4-(2-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(2-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano y **Ejemplo 2O:** (S)-7-(4-(2-(((R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(2-(((S)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



A una solución de DMF (1,1 ml) de (S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 100 mg, 0,267 mmol) y carbonato de cesio (261 mg, 0,801 mmol) se agregó 4-metilbencenosulfonato de 5,5-dimetiltetrahidrofuran-3-ilo (Intermediario 5N, 72,2 mg, 0,267 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 18 horas. El crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH/DCM), luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 µm 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min). A continuación, los dos diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa (columna ChiralPak IG 21x250 mm, IPA al 30%, caudal: 80 g por minuto). El pico 1 se aisló y se concentró para proporcionar el ejemplo 2N (19 mg, 0,039 mmol) y el pico 2 se aisló para proporcionar el ejemplo 2O (9 mg, 0,019 mmol)

Ejemplo 2N:

SFC: Tr: 3,29 min (Chiralpak IG 4,6 x 100 mm 5µm, 5→55% IPA con 10 mM de NH₄OH/CO₂, 5 mL/min). LCMS: Tr: 2,21 min (Método LCMS 4); MS m/z 473,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,04–6,86 (m, 3H), 5,01 (m, 1H), 4,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 8,3, 2,7 Hz, 2H), 4,09–3,99 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 8,5, 6,6 Hz, 1H), 3,83–

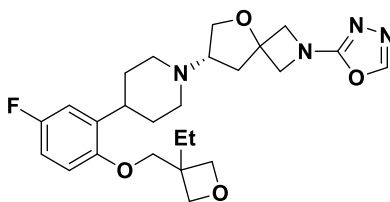
3,74 (m, 1H), 3,68–3,57 (m, 1H), 3,06–2,91 (m, 2H), 2,91–2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 13,7, 6,7 Hz, 1H), 2,09–1,98 (m, 3H), 1,89 (dd, J = 13,8, 1,6 Hz, 1H), 1,76–1,65 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 2O:

SFC: Tr: 3,41 min (Chiralpak IG 4,6 x 100 mm 5 μ m, 5 $\rightarrow$ 55% IPA con 10 mM de NH₄OH/CO₂, 5 mL/min). LCMS: Tr: 2,23 min (Método LCMS 4); MS m/z 473,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,12–6,80 (m, 3H), 5,01 (m, 1H), 4,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 8,5, 4,6 Hz, 2H), 4,08–3,98 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,78 (dt, J = 10,1, 1,3 Hz, 1H), 3,65–3,57 (m, 1H), 2,95 (p, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92–2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, J = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 2,13 (dd, J = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 2,09–1,97 (m, 3H), 1,94–1,85 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

Ejemplo 2P: (S)-7-(4-(2-((3-etiloxetan-3-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



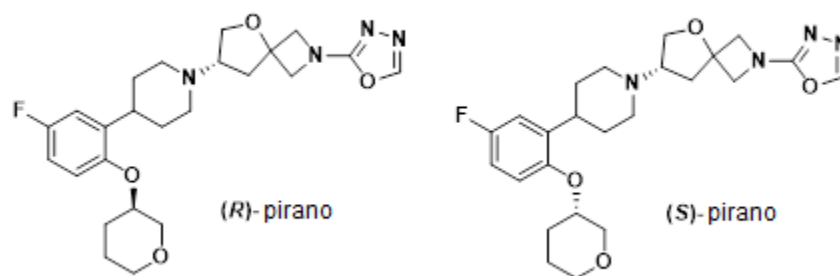
(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 16 mg, 0,042 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,0 mL) y 4-metilbencenosulfonato de (3-etiloxetan-3-il)metilo (Intermediario 5N, 15 mg, 0,055 mmol) y carbonato de cesio (21 mg, 0,064 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 18 horas y luego la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. Después, el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, 0,027 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 2,18 min (Método LCMS 4); MS m/z 473,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,03–6,82 (m, 3H), 4,67–4,61 (m, 2H), 4,54–4,47 (m, 2H), 4,34–4,24 (m, 2H), 4,21–4,12 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,80–3,70 (m, 1H), 3,16–2,96 (m, 3H),

2,94–2,85 (m, 1H), 2,60–2,48 (m, 1H), 2,28–2,09 (m, 3H), 1,91 (d, $J=7,3$ Hz, 4H), 1,76–1,59 (m, 2H), 0,98 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 2Q: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano y **Ejemplo 2R:** (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 100 mg, 0,267 mmol) se disolvió en DMF (1,1 mL) y se agregó carbonato de cesio (261 mg, 0,801 mmol) seguido de 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-3-ilo (Intermediario 5L, 68,5 mg, 0,267 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 18 horas y luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min). A continuación, los diastereómeros se separaron mediante SFC (columna ChiralPak IG 21x250 mm, MeOH al 21%, caudal: 80 g por minuto). El pico 1 se aisló para proporcionar el Ejemplo 2Q (8,0 mg, 0,017 mmol) y el pico 2 se aisló para proporcionar el Ejemplo 2R (7,0 mg, 0,015 mmol)

Ejemplo 2Q:

SFC: Tr: 3,14 min (Chiralpak IA 4,6 x 100 mm 5 μ m, 5→55% MeOH con 10 mM NH₄OH/CO₂, 5 mL/min). LCMS: Tr: 2,10 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,5 [M+H]⁺.

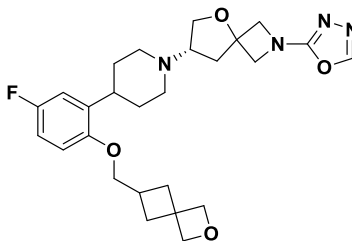
^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,64 (s, 1H), 7,03–6,90 (m, 3H), 4,36–4,28 (m, 1H), 4,24–4,19 (m, 1H), 4,15–4,10 (m, 2H), 4,05–4,00 (m, 1H), 3,97–3,90 (m, 1H), 3,75–3,69 (m, 1H), 3,65–3,54 (m, 3H), 3,54–3,47 (m, 1H), 3,03–2,84 (m, 3H), 2,83–2,74 (m, 1H), 2,45–2,36 (m, 1H), 2,11–1,93 (m, 4H), 1,86–1,65 (m, 4H), 1,65–1,46 (m, 3H).

Ejemplo 2R:

SFC: Tr: 3,35 min (Chiralpak IA 4,6 x 100 mm 5 μm , 5 $\rightarrow$ 55% de MeOH con 10 mM $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CO}_2$, 5 mL/min). LCMS: Tr: 2,09 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66–8,62 (m, 1H), 7,04–6,89 (m, 3H), 4,27–4,28 (m, 1H), 4,25–4,19 (m, 1H), 4,16–4,09 (m, 2H), 4,05–4,00 (m, 1H), 3,97–3,90 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,65–3,55 (m, 3H), 3,55–3,47 (m, 1H), 3,01–2,84 (m, 3H), 2,84–2,75 (m, 1H), 2,45–2,37 (m, 1H), 2,11–1,93 (m, 4H), 1,87–1,64 (m, 4H), 1,64–1,47 (m, 3H).

Ejemplo 2S: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

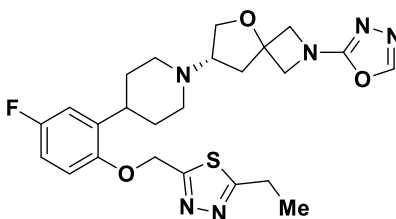


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol (intermediario 4F, 40 mg, 0,11 mmol), carbonato de cesio (139 mg, 0,427 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)metilo (intermediario 5A, 36,2 mg, 0,128 mmol) se disolvieron en DMF (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 80°C durante 16 horas. El crudo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μm 35–60% de MeCN/ H_2O (NH_4OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,047 mmol).

LCMS: Tr: 2,18 min (Método LCMS 4); MS m/z 485,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 6,89–6,64 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,20 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,02–3,92 (m, 1H), 3,82–3,60 (m, 3H), 3,07–2,73 (m, 4H), 2,56–2,40 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,19–1,97 (m, 5H), 1,80–1,48 (m, 4H).

Ejemplo 2T: (S)-7-(4-(2-((5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

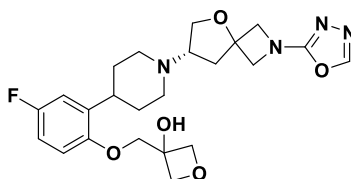


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 13 mg, 0,035 mmol) se disolvió en acetonitrilo (1,0 ml) y se agregaron 2-(clorometil)-5-etil-1,3,4-tiadiazol (11,3 mg, 0,069 mmol) y carbonato de cesio (17 mg, 0,052 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego el solvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 0,0080 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,93 min (Método LCMS 4); MS m/z 501,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,95-6,88 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,37-4,25 (m, 2H), 4,22-4,13 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,18 (s, 4H), 3,06-2,95 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 3H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 3H).

Ejemplo 2U: (S)-3-((2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)metil)oxetan-3-ol



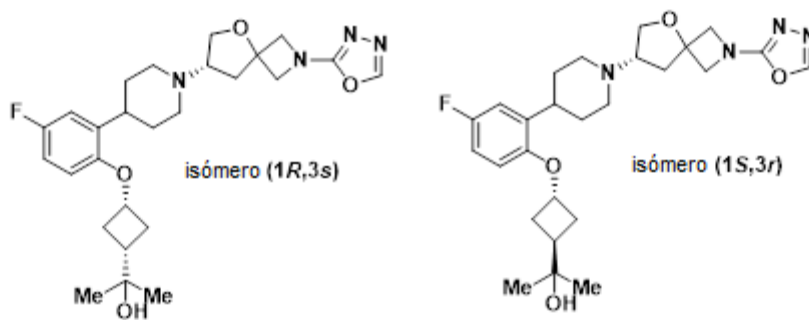
(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 36 mg, 0,096 mmol) se disolvió en MeCN (1,5 mL) y 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxioxetano-3-il)metilo (Intermediario 5J, 30 mg, 0,12 mmol) y carbonato de cesio (47 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a 70°C durante 3 días y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM y una solución saturada de

NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (XBridge 30x50 mm 5 µm 15–40% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (12,4 mg, 0,027 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,54 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,05–6,83 (m, 3H), 4,74–4,69 (m, 2H), 4,68–4,63 (m, 2H), 4,36–4,25 (m, 2H), 4,22–4,13 (m, 2H), 4,12–4,03 (m, 3H), 3,81–3,72 (m, 1H), 3,15–3,04 (m, 3H), 2,94–2,83 (m, 1H), 2,60–2,49 (m, 1H), 2,33–2,06 (m, 3H), 1,94–1,80 (m, 2H), 1,77–1,60 (m, 1H).

Ejemplo 2V: 2-((1*S*,3*r*)-3-(2-(1-((*S*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol o 2-((1*R*,3*s*)-3-(2-(1-((*S*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol y **Ejemplo 2W** 2-((1*S*,3*r*)-3-(2-(1-((*S*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol o 2-((1*R*,3*s*)-3-(2-(1-((*S*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol



Paso 1: (*S*)-3-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutan-1-carboxilato de metilo

(*S*)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 50 mg, 0,13 mmol) y 3-(tosiloxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (Intermediario 5Q, 102 mg, 0,200 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) y carbonato de cesio (218 mg, 0,668 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 16 horas y luego se concentró y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. El residuo

se purificó mediante FCC (0–5% de MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (56 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 0,97 min (Método LCMS 2); MS m/z 487,4 [M+H]⁺.

Paso 2: 2-((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol o 2-((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol

(S)-3-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutan-1-carboxilato de metilo (50 mg, 0,078 mmol) se disolvió en THF (2 ml) a -10°C y se agregó cloruro de metilmagnesio (0,057 ml, 0,173 mmol, THF 3 M). La reacción se calentó lentamente a 0°C y se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (X-Bridge 30x50 mm 5 µm 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar los diastereómeros separados. El pico inicial es el Ejemplo 2V (5,0 mg, 0,0099 mmol) y el pico final es el Ejemplo 2W (8 mg, 0,016 mmol).

Ejemplo 2V:

LCMS: Tr: 2,11 min (Método LCMS 4); MS m/z 487,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,97–6,75 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,41–4,26 (m, 2H), 4,23–4,14 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 3,17–2,86 (m, 4H), 2,64–2,53 (m, 1H), 2,51–2,33 (m, 3H), 2,31–2,09 (m, 5H), 1,95–1,59 (m, 4H), 1,16 (s, 6H).

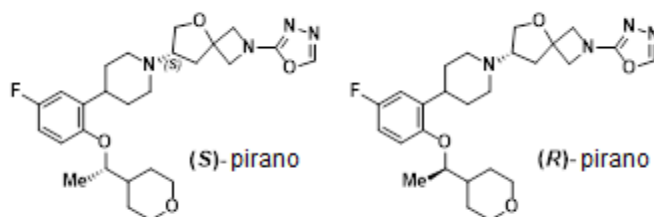
Ejemplo 2W:

LCMS: Tr: 2,14 min (Método LCMS 4); MS m/z 487,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,97–6,65 (m, 3H), 4,59–4,40 (m, 1H), 4,37–4,24 (m, 2H), 4,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 8,6, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,6, 7,3 Hz, 1H), 3,17–2,79 (m, 4H), 2,54 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,28–2,10 (m, 3H), 2,09–1,92 (m, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 2X: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-

azaspiro[3.4]octano y Ejemplo 2Y: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 73 mg, 0.20 mmol), 4-metilbencenosulfonato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etilo (Intermediario 5R, 83 mg, 0.29 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (8 mL) y se agregó carbonato de cesio (127 mg, 0.390 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 16 horas y luego se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante FCC (0-100% de EtOAc (0,1% NH₃ 7 N en MeOH)/DCM; luego 0-3% de DCM/MeOH). Después, los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral (columna ChiralPak IF 21x250 mm, 30% de MeOH: IPA 1: 1 con NH₄OH 10 mM, caudal: 80 g por minuto). El pico inicial se aisló para proporcionar el Ejemplo 2X (17 mg, 0.034 mmol) y el pico posterior se aisló para proporcionar el Ejemplo 2Y (17 mg, 0.034 mmol).

Ejemplo 2X:

SFC: Tr: 2,78 min (Chiralpak IF 3 x 100 mm 5µm, 5→55% MeOH:IPA 1:1 con 10 mM NH₄OH/CO₂, 2,5 mL/min).

LCMS: Tr: 2,28 min (Método LCMS 4); MS m/z 487,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,06-6,56 (m, 3H), 4,35-4,21 (m, 3H), 4,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,11-3,94 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 8,5, 7,4 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,21-2,85 (m, 4H), 2,55 (dd, J = 12,9, 7,3 Hz, 1H), 2,32-2,07 (m, 3H), 1,92-1,77 (m, 4H), 1,76-1,42 (m, 5H), 1,21 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

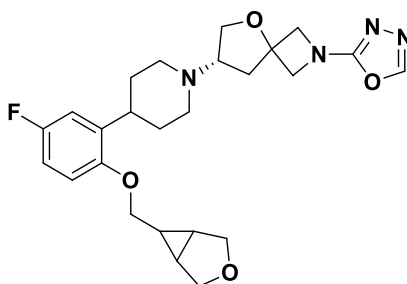
Ejemplo 2Y:

SFC: Tr: 2,93 min (Chiralpak IF 3 x 100 mm 5 μ m, 5 $\rightarrow$ 55% MeOH:IPA 1:1 con 10 mM NH₄OH/CO₂, 2,5 mL/min).

LCMS: Tr: 2,33 min (Método LCMS 4); MS m/z 487,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,31–6,49 (m, 3H), 4,38–4,22 (m, 3H), 4,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,10–3,92 (m, 3H), 3,76 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,22–2,75 (m, 4H), 2,55 (dd, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 2,38–2,08 (m, 3H), 2,01–1,79 (m, 4H), 1,76–1,43 (m, 5H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 2Z: (7S)-7-(4-(2-((3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

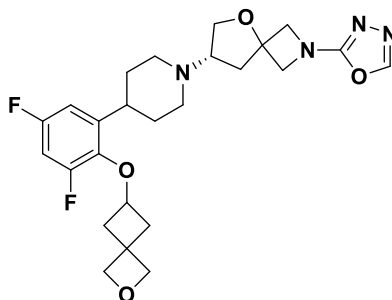


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorofenol (Intermediario 4F, 38 mg, 0,10 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)metilo (Intermediario 5K, 55 mg, 0,15 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 ml) y se agregó carbonato de cesio (66 mg, 0,20 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 16 horas y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m columna 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (19 mg 0,040 mmol).

LCMS: Tr: 2,11 min (Método LCMS 4); MS m/z 471,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,03–6,29 (m, 3H), 4,36–4,23 (m, 2H), 4,17 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,96–3,84 (m, 4H), 3,81–3,64 (m, 3H), 3,17–2,96 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 13,1, 7,3 Hz, 1H), 2,31–2,07 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,77–1,59 (m, 4H), 1,16 (m, 1H).

Ejemplo 2AA: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-3,5-difluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

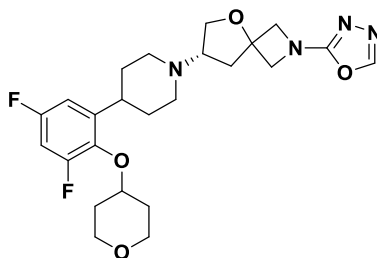


En un vial de 40 ml, a una solución de (S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-7-il)piperidin-4-il)-4,6-difluorofenol (Intermediario 4C, 0,082 g, 0,209 mmol) en MeCN (2,1 mL) bajo nitrógeno se agregó una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo (Paso 1 del Ejemplo 2K, 0,062 g, 0,230 mmol) en MeCN (0,5 ml) seguido de Cs₂CO₃ (0,272 g, 0,836 mmol) y esto se agitó a 80°C durante 6 horas. Después, la reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0-15% MeOH (10% de NH₄OH)/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,20 min (Método LCMS 3); MS m/z 489,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,89-6,74 (m, 2H), 4,67 (d, J = 1,8 Hz, 4H), 4,42-4,24 (m, 3H), 4,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,17-3,05 (m, 2H), 3,05-2,86 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,55 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,39 (ddd, J = 10,2, 7,2, 3,4 Hz, 2H), 2,31-2,09 (m, 3H), 1,85-1,58 (m, 4H).

Ejemplo 2BB: (S)-7-(4-(3,5-difluor-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



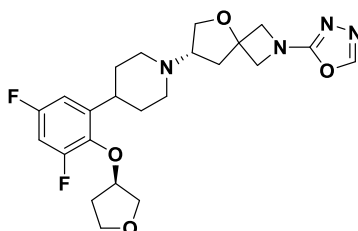
(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4,6-difluorofenol (Intermediario 4C, 32 mg, 0,082 mmol), 4-metilbencenosulfonato de tetrahydro-2H-piran-4-ilo (23 mg, 0,090 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,326 mmol) se

suspendieron en acetonitrilo (0,8 mL). La reacción se agitó a 80°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0–20% MeOH (10% de NH₄OH)/EtOAc) y mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m columna 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0,058 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,98 min (Método LCMS 4); MS m/z 477,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,90–6,77 (m, 2H), 4,35–4,12 (m, 5H), 4,06 (dd, *J* = 8,6, 6,9 Hz, 1H), 3,97 (dt, *J* = 12,0, 4,3 Hz, 2H), 3,76 (dd, *J* = 8,7, 7,3 Hz, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,16–3,01 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* = 12,9, 7,4 Hz, 1H), 2,27–2,09 (m, 3H), 2,03–1,93 (m, 2H), 1,87–1,58 (m, 6H).

Ejemplo 2CC: (S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



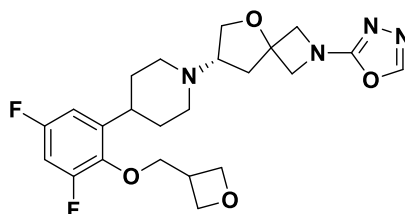
(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4,6-difluorfenol (Intermediario 4C, 32 mg, 0,082 mmol), 4-metilbencenosulfonato de (S)-tetrahidrofuran-3-ilo (Intermediario 5C) 22 mg, 0,090 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,326 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (0,8 ml). La reacción se agitó a 80°C durante 80 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0–20% de MeOH (10% de NH₄OH)/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 0,058 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,98 min (Método LCMS 4); MS m/z 463,2 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,94–6,75 (m, 2H), 5,03–4,94 (m, 1H), 4,35–4,23 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,10–3,99 (m, 2H), 3,96–3,86 (m, 2H), 3,80–3,69 (m, 2H),

3,15–2,98 (m, 3H), 2,95–2,84 (m, 1H), 2,55 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,27–2,08 (m, 5H), 1,85–1,56 (m, 4H).

Ejemplo 2DD: (S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

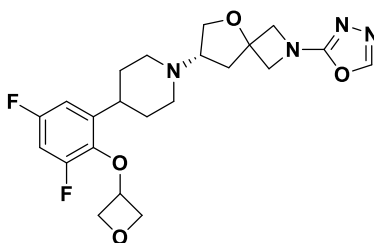


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4,6-difluorofenol (Intermediario 4C, 32 mg, 0,082 mmol), 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilmetilo (22 mg, 0,090 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,326 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (0,8 mL). La reacción se agitó a 80°C durante 20 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0–20% de MeOH (10% de NH_4OH)/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,049 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,89 min (Método LCMS 4); MS m/z 463,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,92–6,77 (m, 2H), 4,88 (dd, $J = 8,0, 6,1$ Hz, 2H), 4,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,35–4,23 (m, 2H), 4,23–4,12 (m, 4H), 4,06 (dd, $J = 8,7, 6,8$ Hz, 1H), 3,76 (dd, $J = 8,7, 7,2$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,17–2,95 (m, 3H), 2,95–2,86 (m, 1H), 2,54 (dd, $J = 13,1, 7,4$ Hz, 1H), 2,28–2,09 (m, 3H), 1,88–1,62 (m, 4H).

Ejemplo 2EE: (S)-7-(4-(3,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

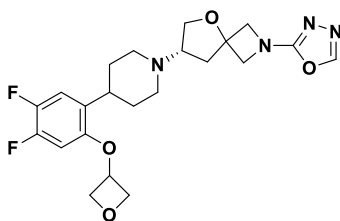


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4,6-difluorfenol (Intermediario 4C, 32 mg, 0,082 mmol), 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (disponible comercialmente, 20 mg, 0,090 mmol) y carbonato de cesio (106 mg, 0,326 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (0,8 mL). La reacción se agitó a 80°C durante 6 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0-20% de MeOH (10% de NH₄OH)/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 0,033 mmol) como un sólido blanco.

LCMS: Tr: 1,87 min (Método LCMS 4); MS m/z 449,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,93-6,75 (m, 2H), 5,15-5,00 (m, 1H), 4,91 (dd, *J* = 7,5, 6,1 Hz, 2H), 4,83-4,77 (m, 2H), 4,35-4,22 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,06 (dd, *J* = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,16-2,95 (m, 3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 13,0, 8,3 Hz, 1H), 1,86-1,59 (m, 4H).

Ejemplo 2FF: (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

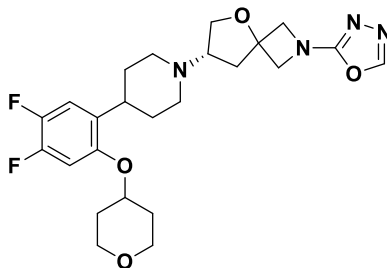


(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4,5-difluorfenol (Intermediario 4D, 28 mg, 0,071 mmol), 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (21 mg, 0,093 mmol) y carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (2 ml). La reacción se agitó a 80°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50mm 5 µm columna 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min), luego por HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50mm 5 µm columna 10-30% de MeCN/H₂O (0,1% de ácido fórmico) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, 0,012 mmol) como una sal de formiato.

LCMS: Tr: 1,87 min (Método LCMS 4); MS m/z 449,3 [M+H]⁺.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 11,7, 8,9$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 12,2, 6,8$ Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,67 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Hz, 2H), 4,42–4,00 (m, 5H), 3,86 (dd, $J = 9,1, 6,7$ Hz, 1H), 3,29–2,78 (m, 4H), 2,61 (dd, $J = 13,3, 7,5$ Hz, 1H), 2,43 (m, 2H), 2,22 (dd, $J = 13,3, 7,8$ Hz, 1H), 1,96–1,51 (m, 4H).

Ejemplo 2GG: (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



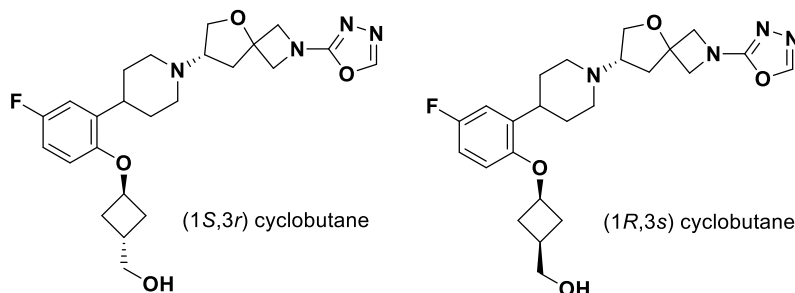
(S)-2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4,5-difluorfenol (Intermediario 4D, 28 mg, 0,071 mmol), 4-metilbencenosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (disponible comercialmente, 24 mg, 0,093 mmol) y carbonato de cesio (70 mg, 0,21 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (2 ml). La reacción se agitó a 80°C durante la noche, luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50mm 5 μm columna 25–50% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 mL/min), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50mm 5 μm columna 10–30% de MeCN/ H_2O (ácido fórmico al 0,1%) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 0,027 mmol).

LCMS: Tr: 2,11 min (Método LCMS 4); MS m/z 477,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 11,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,02–6,88 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,40–4,25 (m, 2H), 4,23–4,04 (m, 3H), 4,02–3,77 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,29–3,14 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,59 (dd, $J = 13,2, 7,4$ Hz, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,19 (dd, $J = 13,3, 7,9$ Hz, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 4H).

Ejemplo 2HH: ((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol o ((1R,3s)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol y Ejemplo 2II ((1S,3r)-3-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol o

((1*R*,3*s*)-3-(2-(1-((*S*)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)metanol



(*S*)-3-(2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il) piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutano-1-carboxilato de metilo (Ejemplo 2U, Paso 1, 29 mg, 0,060 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se agregó LiBH₄ (2,6 mg, 0,12 mmol) a 0°C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc y se concentraron las capas orgánicas combinadas. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna XSelect CSH C18 5 µm 19x150 mm 15–30% de MeCN/H₂O (0,1% de TFA), 25 ml/min) para proporcionar el pico 1 y el pico 2. El pico 1 era libre, basado en PL-HCO₃ MP columna de resina (eluyendo con metanol) y se concentró para proporcionar el Ejemplo 2HH (2,0 mg, 0,0043 mmol). El pico 2 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 µm columna 35–60% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH), 75 ml/min) para proporcionar el Ejemplo 2II (2 mg, 0,0043 mmol).

Ejemplo 2HH:

LCMS: Tr: 1,88 min (Método LCMS 4); MS *m/z* 459,5 [M+H]⁺.

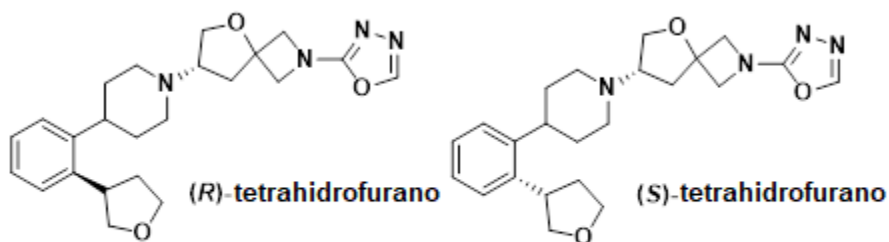
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,8, 3,1 Hz, 1H), 6,81 (td, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,65 (dd, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 4,73 (p, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,36–4,24 (m, 2H), 4,17 (q, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,06–2,94 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 2,53–2,40 (m, 1H), 2,39–2,29 (m, 2H), 2,29–2,09 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,78–1,61 (m, 2H).

Ejemplo 2II:

LCMS: Tr: 1,84 min (Método LCMS 4); MS *m/z* 459,5 [M+H]⁺.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 6,92 (dd, $J = 9,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,84 (td, $J = 8,3, 3,1$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 1H), 4,58 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,40–4,26 (m, 2H), 4,19 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,09 (dd, $J = 8,8, 6,9$ Hz, 1H), 3,85–3,75 (m, 1H), 3,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,19–3,08 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,92 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,57 (m, 3H), 2,36–2,12 (m, 4H), 1,87 (m, 4H), 1,71 (m, 2H).

Ejemplo 3A: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano y **Ejemplo 3B:** (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: (S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

(S)-7-(4-(2-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 9A, 330 mg, 0,634 mmol), 2-(2,5-dihidrofurano-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (124 mg, 0,634 mmol) y fosfato de potasio tribásico (404 mg, 1,90 mmol) se disolvieron en una mezcla de dioxano (1,4 ml) y agua (140 μl). Se agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mg, 0,032 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 2 minutos y se agitó a 80°C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con una mezcla de DCM y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se

evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–40% de EtOAc/heptano) para proporcionar el intermediario del título (246 mg, 0,558 mmol).

LCMS: Tr: 1,10 min (Método LCMS 2); MS m/z 441,2 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (246 mg, 0,558 mmol) se disolvió en DCM (5,5 ml) y se enfrió hasta 0°C y se agitó durante 10 minutos y luego se agregó TFA (637 mg, 5,58 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a TA. Después, la reacción se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 1N. La capa de DCM se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario del título (187 mg, 0,549 mmol) que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS: Tr: 0,80 min (Método LCMS 2); MS m/z 341,1 [M+H]⁺.

Paso 3: (S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano (187 mg, 0,55 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (121 mg, 0,55 mmol) y fosfato de potasio tribásico (350 mg, 1,65 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (1,0 ml) y THF (0,11 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se agregó HCl 4 N para ajustar el pH a 2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se basificó con LiOH 2 M a pH > 8. La solución se extrajo luego con DCM y las capas orgánicas combinadas se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–7% MeOH/DCM) para proporcionar el intermediario del título (38 mg, 0,089 mmol).

LCMS: Tr: 1,85 min (Método LCMS 4); MS m/z 409,7 [M+H]⁺.

Paso 4: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (143 mg, 0,35 mmol) y Pd-C al 10% (37 mg) se disolvieron en MeOH y la reacción se agitó durante 16 horas bajo un globo de hidrógeno. A continuación, la

reacción se filtró y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m columna 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min). A continuación, los dos diastereómeros se separaron mediante SFC quiral (columna ChiralPak ID 21x250 mm, 40% de IPA con NH₄OH 10 mM, caudal: 80 g por minuto) para proporcionar el pico 1 (Ejemplo 3A, 32 mg, 0,076 mmol) y el pico 2 (Ejemplo 3B, 27 mg, 0,064 mmol).

Ejemplo 3A:

SFC: Tr: 3,99 min (Chiralpak ID 4,6 x 100 mm 5 μ M, 5→55% IPA con 10 mM NH₄OH/CO₂, 5 mL/min). LCMS: Tr: 1,81 min (Método LCMS 4); MS m/z 411,2 [M+H]⁺.

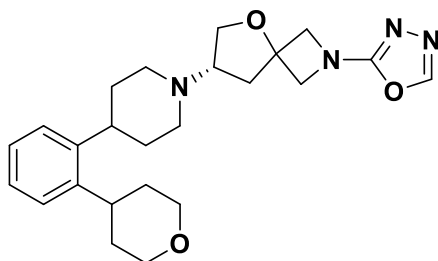
¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,66–8,63 (m, 1H), 7,30–7,20 (m, 2H), 7,19–7,13 (m, 2H), 4,26–4,20 (m, 1H), 4,16–4,10 (m, 2H), 4,05–3,91 (m, 4H), 3,85–3,77 (m, 1H), 3,69–3,59 (m, 2H), 3,58–3,52 (m, 1H), 3,04–2,93 (m, 2H), 2,89–2,75 (m, 2H), 2,44–2,36 (m, 1H), 2,31–2,23 (m, 1H), 2,19–2,04 (m, 3H), 1,95–1,83 (m, 1H), 1,72–1,57 (m, 4H).

Ejemplo 3B:

SFC: Tr: 4,65 min (Chiralpak ID 4,6 x 100 mm 5 μ M, 5→55% IPA con 10 mM NH₄OH/CO₂, 5 mL/min). LCMS: Tr: 1,82 min (Método LCMS 4); MS m/z 411,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 7,31–7,21 (m, 2H), 7,20–7,12 (m, 2H), 4,26–4,20 (m, 1H), 4,16–4,10 (m, 2H), 4,06–3,90 (m, 4H), 3,86–3,77 (m, 1H), 3,69–3,60 (m, 2H), 3,58–3,52 (m, 1H), 3,05–2,92 (m, 2H), 2,90–2,75 (m, 2H), 2,44–2,36 (m, 1H), 2,34–2,22 (m, 1H), 2,19–2,04 (m, 3H), 1,94–1,81 (m, 1H), 1,73–1,59 (m, 4H).

Ejemplo 3C: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: (S)-7-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

(S)-7-(4-(2-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 9A, 237 mg, 0,455 mmol), pinacol éster del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (143 mg, 0,683 mmol), Cs₂CO₃ (445 mg, 1,366 mmol) y XPhosPd G2 (35,8 mg, 0,046 mmol) se agregaron a un vial de 40 ml. Se agregaron dioxano (5 ml) y agua (1 ml) y la solución se evacuó y se volvió a llenar con gas N₂ tres veces. Luego se agitó a 80°C durante 4 h. Después, la reacción se enfrió y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El crudo se purificó mediante FCC (0-5% MeOH (10% de NH₄OH)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (250 mg, 0,455 mmol).

LCMS: Tr: 1,16 min (Método LCMS 2); MS m/z 455,5 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo

(S)-7-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,55 mmol) y Pd-C al 10% (117 mg) se disolvieron en EtOH (10 ml). El matraz se lavó abundantemente con hidrógeno y luego la reacción se agitó durante 16 horas bajo un globo de hidrógeno. La solución se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario del título (250 mg, 0,547 mmol).

LCMS: Tr: 0,77 min (Método LCMS 1); MS m/z 457,5 [M+H]⁺.

Paso 3: (S)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (250 mg, 0,547 mmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se agregó TFA (3 ml, 17,6 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y luego el solvente se concentró y el residuo se recogió en DCM. La solución de DCM se lavó con NaHCO₃ saturado y la capa de DCM se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar el intermediario del título (195 mg, 0,547 mmol).

LCMS: Tr: 0,50 min (Método LCMS 1); MS m/z 357,3 [M+H]⁺.

Paso 4: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

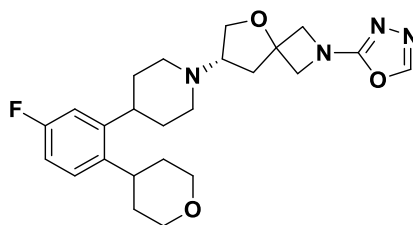
(S)-7-(4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (195 mg, 0,547 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo

(157 mg, 0,711 mmol) y K_3PO_4 (151 mg, 0,711 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS–750–M acuoso al 2% (6,0 mL) y THF (0,6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se agregó una solución 2 M de LiOH (2,73 mL, 5,47 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se agregó MeOH y una solución 4 N de HCl para ajustar el pH a 2. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se basificó con una solución 2 M de LiOH (pH > 8), se extrajo 3 veces con DCM y las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–7% de EtOAc/heptano con 1% 7N de $NH_4OH/MeOH$) y luego mediante HPLC preparativa (XBridge Péptido BEH C18 5 μm 19x150mm 30–45% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 30 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 0,14 mmol).

LCMS: Tr: 1,89 min (Método LCMS 4); MS m/z 425,5 $[M+H]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,34–6,98 (m, 4H), 4,38–4,25 (m, 2H), 4,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,11–3,98 (m, 3H), 3,79 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,60 (td, J = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 3,19–3,06 (m, 3H), 2,92 (dd, J = 11,7, 3,6 Hz, 2H), 2,56 (dd, J = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 13,1, 8,3 Hz, 1H), 1,91–1,69 (m, 6H), 1,67–1,56 (m, 2H).

Ejemplo 3D: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: (S)-7-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato *terc*-butilo

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 9B, 300 mg, 0,557 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (117 mg, 0,557 mmol), K_3PO_4 (355 mg, 1,671 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (22,75 mg, 0,028 mmol) se disolvieron en dioxano (1,2 mL) y agua (0,12 mL). El vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno y esto se repitió dos veces. Después, la reacción se agitó en un vial sellado a 80°C durante 5 h. El

solvente se concentró y el residuo se recogió en DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró (250 mg, 0,529 mmol).

LCMS: Tr: 1,16 min (Método LCMS 1); MS m/z 473,2 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

(S)-7-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (250 mg, 0,529 mmol) y Pd-C al 10% (56 mg) se disolvieron en MeOH (5,2 mL) y se agitaron durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró sobre un taco de celite y el solvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (231 mg, 0,487 mmol).

LCMS: Tr: 1,14 min (Método LCMS 2); MS m/z 475,6 [M+H]⁺.

Paso 3: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo se disolvió (231 mg, 0,487 mmol) en DCM (4,8 ml) y se enfrió hasta 0°C. Después de incubar durante 10 min a 0°C, se agregó TFA (0,75 ml, 9,73 mmol) y la reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 16 horas. La solución se concentró y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario del título (111 mg, 0,296 mmol).

LCMS: Tr: 0,53 min (Método LCMS 1); MS m/z 375,1 [M+H]⁺.

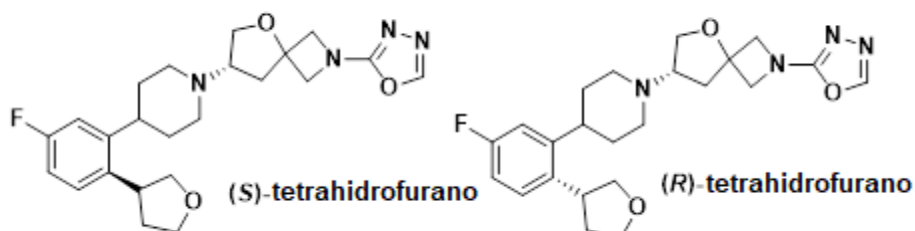
Paso 4: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (111 mg, 0,296 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (66 mg, 0,30 mmol) y K₃PO₄ (189 mg, 0,889 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750 acuoso al 2%-M (0,53 ml) y THF (0,059 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 µm 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (60 mg, 0,13 mmol).

LCMS: Tr: 1,33 min (Método LCMS 4); MS m/z 443,3 [M+H]⁺.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67–8,60 (m, 1H), 7,32–7,23 (m, 1H), 7,06–6,92 (m, 2H), 4,26–4,20 (m, 1H), 4,16–4,10 (m, 2H), 4,06–4,00 (m, 1H), 3,99–3,89 (m, 3H), 3,68–3,59 (m, 1H), 3,53–3,42 (m, 2H), 3,06–2,92 (m, 3H), 2,88–2,74 (m, 2H), 2,46–2,36 (m, 1H), 2,19–2,02 (m, 3H), 1,79–1,49 (m, 8H).

Ejemplo 3E: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano y Ejemplo 3F: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: (S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((trifluormetil)sulfonil)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (intermediario 9B, 250 mg, 0,464 mmol), 2-(2,5-dihidrofurano-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (91 mg, 0,464 mmol) y K_3PO_4 (296 mg, 1,393 mmol) se suspendieron en dioxano (1,0 mL) y agua (0,1 mL). Se agregó $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (18,95 mg, 0,023 mmol) y el vial se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno. Esto se repitió dos veces. Luego, el tubo se agitó a 80°C durante 5 h. Posteriormente, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y el residuo se purificó mediante FCC (0–40% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el intermediario del título (207 mg, 0,451 mmol).

LCMS: Tr: 1,16 min (Método LCMS 2); MS m/z 459,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: (7S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato *terc*-butilo

(S)-7-(4-(2-(2,5-dihidrofuran-3-il)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (207 mg, 0,451 mmol) y Pd-C al 10% (50 mg) en MeOH (4,5 ml) y se agitaron bajo un globo de hidrógeno durante 16 horas. La solución se filtró y se lavó con MeOH y el filtrado se concentró para proporcionar el intermediario del título (171 mg, 0,371 mmol).

LCMS: Tr: 1,11 min (Método LCMS 2); MS m/z 461,6 [M+H]⁺.

Paso 3: (7S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(7S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (171 mg, 0,371 mmol) se disolvió en DCM (3,7 ml) y se enfrió hasta 0°C. La reacción se agitó durante 10 minutos y luego se agregó TFA (0,5 ml, 2,94 mmol) y la reacción se agitó durante 5 horas a 0°C. Después, la reacción se concentró y se disolvió en DCM y se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el intermediario del título (134 mg, 0,371 mmol).

LCMS: Tr: 0,49 min (Método LCMS 1); MS m/z 361,3 [M+H]⁺.

Paso 4: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((R)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano o (S)-7-(4-(5-flúor-2-((S)-tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(7S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahidrofuran-3-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (134 mg, 0,371 mmol), 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (90 mg, 0,41 mmol) y K₃PO₄ (260 mg, 1,22 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,73 ml) y THF (0,082 ml) y la reacción se trató de forma similar al Ejemplo 1A. El crudo se purificó mediante FCC (0-7% MeOH/DCM) y posteriormente mediante HPLC (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 µm 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar la mezcla diastereomérica. A continuación, los dos diastereómeros se separaron mediante SFC (ChiralPak IG 21x250 mm, co-solvente: IPA al 35% con NH₃ 10 mM, caudal: 80 g por minuto) para proporcionar el pico inicial del Ejemplo 3E (18 mg, 0,41 mmol) y el pico del Ejemplo 3F (17 mg, 0,038 mmol).

Ejemplo 3E:

SFC: Tr: 3,63 min (Chiralpak IG 4,6 x 100 mm 5 μ m, 5 $\rightarrow$ 55% IPA con 10 mM de NH₄OH/CO₂, 5 mL/min). LCMS: Tr: 1,89 min (Método LCMS 4); MS m/z 429,5 [M+H]⁺.

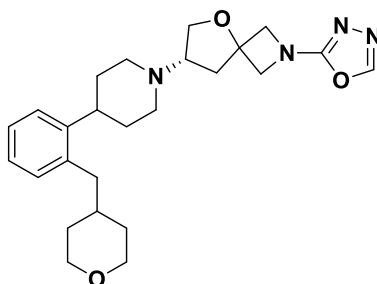
¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,34–7,28 (m, 1H), 7,06–6,94 (m, 2H), 4,27–4,20 (m, 1H), 4,17–4,10 (m, 2H), 4,06–4,00 (m, 1H), 4,00–3,90 (m, 3H), 3,84–3,75 (m, 1H), 3,68–3,56 (m, 2H), 3,56–3,50 (m, 1H), 3,06–2,91 (m, 2H), 2,90–2,74 (m, 2H), 2,45–2,35 (m, 1H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,20–2,02 (m, 3H), 1,92–1,79 (m, 1H), 1,71–1,57 (m, 4H).

Ejemplo 3F:

SFC Tr: 3,85 min (Chiralpak IG 4,6 x 100 mm 5 μ m, 5 $\rightarrow$ 55% IPA con 10 mM de NH₄OH/CO₂, 5 mL/min). LCMS: Tr: 1,89 min (Método LCMS 4); MS m/z 429,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,35–7,27 (m, 1H), 7,07–6,94 (m, 2H), 4,27–4,20 (m, 1H), 4,17–4,10 (m, 2H), 4,06–4,00 (m, 1H), 4,00–3,90 (m, 3H), 3,85–3,75 (m, 1H), 3,69–3,56 (m, 2H), 3,56–3,50 (m, 1H), 3,07–2,90 (m, 2H), 2,90–2,74 (m, 2H), 2,46–2,36 (m, 1H), 2,31–2,23 (m, 1H), 2,20–2,01 (m, 3H), 1,91–1,79 (m, 1H), 1,71–1,59 (m, 4H).

Ejemplo 3G: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: (S)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato *terc*-butilo

(S)-7-(4-(2-((tetrahidro-4H-piran-4-iliden)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 10D, 80 mg, 0,17 mmol) y Pd(OH)₂/C (24 mg, 0,034 mmol) en EtOH (10 ml). La solución de reacción se purgó con hidrógeno gaseoso, se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche, se filtró a través de un taco de celite y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–80% de EtOAc/heptano) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,083 mmol).

LCMS: Tr: 1,20 min (Método LCMS 2); MS m/z 471,6 m/z [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-7-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg, 0,096 mmol) en DCM (1 mL) y se agregó TFA (0,5 mL, 2,94 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y luego se eliminó el solvente y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con NaOH 1M. La capa de DCM se concentró para proporcionar el intermediario del título (35 mg, 0,094 mmol).

LCMS: Tr: 0,51 min (Método LCMS 1); MS m/z 371,4 m/z [M+H]⁺.

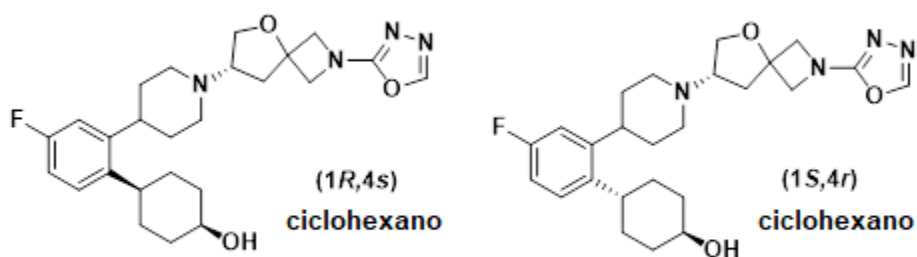
Paso 3: (S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-7-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (27 mg, 0,12 mmol) y fosfato de potasio tribásico (26 mg, 0,12 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,6 ml), y THF (0,06 ml). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 1A y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (XBridge Péptido BEH C18 5 µm 19x150mm 40-55% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 30 mL/min) y por FCC (0-15% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,030 mmol).

LCMS: Tr: 2,07 min (Método LCMS 4); MS m/z 439,6 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,30-7,22 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 4,37-4,26 (m, 2H), 4,18 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,07 (dd, *J* = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 11,8, 2,0 Hz, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 3,00-2,77 (m, 2H), 2,58 (m, 3H), 2,38-2,07 (m, 3H), 1,91-1,63 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,46-1,09 (m, 2H).

Ejemplo 3H: (1*R*,4*s*)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol o (1*S*,4*r*)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol y Ejemplo 3I: (1*R*,4*s*)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol o (1*S*,4*r*)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol



Paso 1: (6*R*)-6-(4-(4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo

A una mezcla de (*R*)-6-(4-(2-bromofenil)piperidin-1-il)-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (Intermediario 3F, 219 mg, 0,487 mmol), ((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)oxi)silano de *tert*-butildimetilo (198 mg, 0,585 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (17,83 mg, 0,024 mmol) y fosfato de potasio (310 mg, 1,462 mmol) se agregó dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y luego se concentró. El residuo se agregó a agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 0-20% (NH₃ 7N al 5% en amoníaco)/heptanos). Después, el material se purificó adicionalmente mediante FCC (0-5% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (266 mg, 0,441 mmol) como un sólido vítreo.

LCMS: Tr: 1,78 min (Método LCMS 2); MS *m/z* 581,0 [M+H]⁺.

Paso 2: (7*S*)-7-(4-(4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-flúor-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo

(7*S*)-7-(4-(4'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-flúor-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *tert*-butilo (254 mg, 0,423 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y TBAF (1M en THF, 2,114 ml, 2,114 mmol) se agregó y la reacción se agitó a 40°C durante 16 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante FCC (EtOAc al 0-30% (NH₃ 7N al 8% en amoníaco)/heptanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (200 mg, 0,411 mmol).

LCMS: Tr: 1,11 min (Método LCMS 2); MS *m/z* 487,6 [M+H]⁺.

Paso 3: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(4-hidroxiciclohexil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

(7S)-7-(4-(4-flúor-4'-hidroxi-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il) piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,411 mmol) se disolvió en MeOH (1 mL) y se agregó Pd-C (4 mg, 0,041 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 72 horas. La reacción se concentró y el crudo se purificó mediante FCC (0-32% de EtOAc (8% de NH₃ 7 N en MeOH)/heptanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (107 mg, 0,197 mmol).

LCMS: Tr: 1,11 min (Método LCMS 2); MS m/z 489,5 [M+H]⁺.

Paso 4: (S)-4-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol

A una solución de DCM (750 µL) de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(4-hidroxiciclohexil)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (107 mg, 0,219 mmol) se agregó TFA (422 µL, 5,47 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a TA durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con NaOH 1 N para proporcionar el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional (91 mg, 0,181 mmol).

LCMS: Tr: 0,78 min (Método LCMS 2); MS m/z 389,4 [M+H]⁺.

Paso 5: (1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol o (1S,4r)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol y Ejemplo 3I: (1R,4s)-4-(2-(1-((S)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol

A una solución en THF (1 ml) de (S)-4-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenil)ciclohexan-1-ol (91 mg, 0,145 mmol) a 0°C se agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (48,0 mg, 0,174 mmol) y DIEA (0,056 mL, 0,319 mmol). La suspensión resultante se agitó a TA durante 2 horas y luego se concentró y diluyó con EtOAc. El orgánico en bruto se lavó con agua y salmuera. Luego, los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La mezcla de reacción concentrada se diluyó en THF (1 ml) y se agregó LiOH (36,5 mg, 0,869 mmol) en agua (1 ml) y la reacción se agitó durante 72 horas. A continuación, se agregó HCl 6 N (0,241 ml, 1,449 mmol) a la mezcla de

reacción a -5°C y la solución se volvió transparente. Se agitó a TA durante 2 horas y luego se agregó Na_2CO_3 sólido hasta que la solución se volvió básica y luego la solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El crudo se purificó mediante FCC (0–40% de EtOAc (10% de NH_3 7N en MeOH)/heptanos) para proporcionar un sólido blanco. A continuación, los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa (XBridge C18 30x50 mm 10–30% de MeCN/ H_2O (ácido fórmico al 1%), 75 ml/min). El pico inicial se aisló como el Ejemplo 3H (27,9 mg, 0,055 mmol) como una sal de formiato y el pico posterior se aisló como el Ejemplo 3I (1,7 mg, 0,003 mmol) como una sal de formiato.

Ejemplo 3H:

LCMS: Tr: 0,97 min (Método LCMS 3); MS m/z 457,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

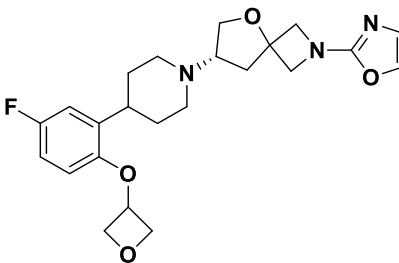
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 10,9, 2,7$ Hz, 1H), 6,89 (td, $J = 8,5, 2,8$ Hz, 1H), 4,41–4,27 (m, 2H), 4,19 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,13–4,03 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,45 (dt, $J = 13,6, 6,0$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,18–3,09 (m, 1H), 3,03 (p, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,62 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,00–1,79 (m, 8H), 1,77–1,62 (m, 2H), 1,53–1,42 (m, 2H).

Ejemplo 3I:

LCMS: Tr: 1,10 min (Método LCMS 3); MS m/z 457,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,6, 6,0$ Hz, 1H), 7,00–6,81 (m, 2H), 4,46–4,25 (m, 2H), 4,19 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,15–4,02 (m, 2H), 3,92 (dd, $J = 9,3, 6,8$ Hz, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,07–2,94 (m, 1H), 2,91–2,73 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,34–2,18 (m, 1H), 2,13–1,98 (m, 2H), 1,97–1,37 (m, 12H).

Ejemplo 4A: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

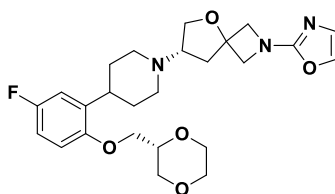


(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7A, 200 mg, 0,552 mmol) y 2-bromooxazol (98 mg, 0,66 mmol) se disolvieron en dioxano (5,5 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31,7 mg, 0,055 mmol), XantPhos (38 mg, 0,066 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (159 mg, 1,66 mmol). La reacción se agitó a 75°C durante la noche, se filtró con una columna de celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (MeOH al 0–10% (NH_3 al 1%)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (63 mg, 0,14 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 1,99 min (Método LCMS 4); MS m/z 430,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 9,8, 3,2$ Hz, 1H), 6,88–6,78 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,05–4,95 (m, 2H), 4,68 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Hz, 2H), 4,25–4,16 (m, 2H), 4,13–4,02 (m, 3H), 3,80–3,73 (m, 1H), 3,16–3,03 (m, 3H), 2,91 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,32–2,19 (m, 2H), 2,13 (dd, $J = 12,9, 8,4$ Hz, 1H), 1,86 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,81–1,64 (m, 2H).

Ejemplo 4B: (S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



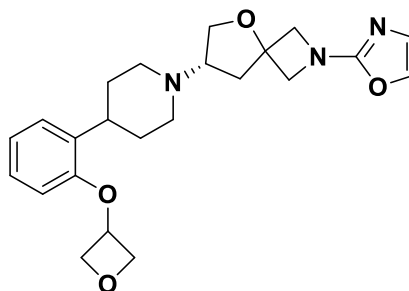
(S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxano-2-il) metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7C, 90 mg, 0,22 mmol) y 2-bromooxazol (39 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en dioxano (2,2 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12,7 mg, 0,022 mmol), XantPhos (15 mg, 0,027 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (64 mg, 0,66 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró con una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 0,064 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,12 min (Método LCMS 4); MS m/z 474,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,94–6,83 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,26–4,15 (m, 2H), 4,14–4,03 (m, 3H), 4,02–3,87 (m, 4H), 3,87–3,68 (m, 4H), 3,68–3,50

(m, 2H), 3,16–3,06 (m, 2H), 3,06–2,95 (m, 1H), 2,90 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,12 (dd, $J = 13,0, 8,5$ Hz, 1H), 1,92–1,80 (m, 2H), 1,78–1,57 (m, 2H).

Ejemplo 4C: (S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



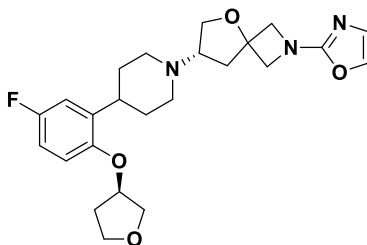
(S)-7-(4-(2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano

(Intermediario 7Q, 130 mg, 0,38 mmol) y 2-bromooxazol (67 mg, 0,45 mmol) se disolvieron en dioxano (3,8 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (22 mg, 0,038 mmol), XantPhos (26 mg, 0,045 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (109 mg, 1,13 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró sobre un taco de celite y se enjuagó con EtOAc y luego se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 0,17 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 1,96 min (Método LCMS 4); MS m/z 412,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 7,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,84–6,79 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 8,3, 1,0$ Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,06–4,98 (m, 2H), 4,69 (dd, $J = 7,3, 4,8$ Hz, 2H), 4,26–4,16 (m, 2H), 4,14–4,02 (m, 3H), 3,76 (dd, $J = 8,6, 7,5$ Hz, 1H), 3,16–3,00 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,53 (dd, $J = 12,9, 7,4$ Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (dd, $J = 12,9, 8,5$ Hz, 1H), 1,91–1,71 (m, 4H).

Ejemplo 4D: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

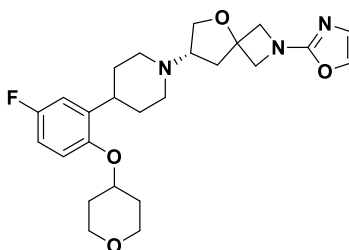


(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7D, 90 mg, 0,24 mmol) y 2-bromooxazol (42 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en dioxano (2,4 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 0,024 mmol), XantPhos (17 mg, 0,029 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (69 mg, 0,72 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,029 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,14 min (Método LCMS 4); MS m/z 444,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 9,8, 2,6$ Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,20 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,13-4,01 (m, 3H), 4,01-3,84 (m, 4H), 3,74 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 3,08 (m, 2H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 12,9, 7,4$ Hz, 1H), 2,30-2,16 (m, 3H), 2,11 (dd, $J = 13,1, 8,3$ Hz, 2H), 1,87-1,74 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

Ejemplo 4E: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



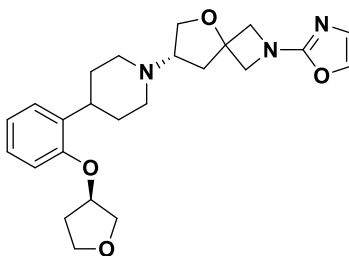
(S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7G, 90 mg, 0,23 mmol) y 2-bromooxazol (41 mg, 0,28 mmol) se disolvieron en dioxano (2,3 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0,023 mmol), XantPhos (16 mg, 0,028 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (66

mg, 0,69 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH₃)/DCM) y mediante HPLC preparativa (X–Bridge Péptido BEH C18 5 µm 19x150mm 40–55% de MeCN/H₂O (10 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,026 mmol) como un polvo blanco.

LCMS: Tr: 2,22 min (Método LCMS 4); MS m/z 458,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,94 (m, 2H), 6,89–6,80 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,20 (q, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,14–4,01 (m, 3H), 3,93 (ddd, *J* = 11,6, 6,1, 3,9 Hz, 2H), 3,79–3,71 (m, 1H), 3,60 (ddd, *J* = 11,7, 8,3, 3,3 Hz, 2H), 3,16–2,98 (m, 3H), 2,95–2,85 (m, 1H), 2,53 (dd, *J* = 12,9, 7,4 Hz, 1H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (dd, *J* = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 2,07–1,96 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,71 (m, 4H).

Ejemplo 4F: (S)–2–(oxazol–2–il)–7–(4–(2–(((R)–tetrahidrofuran–3–il)oxi)fenil)piperidin–1–il)–5–oxa–2–azaspiro[3.4]octano

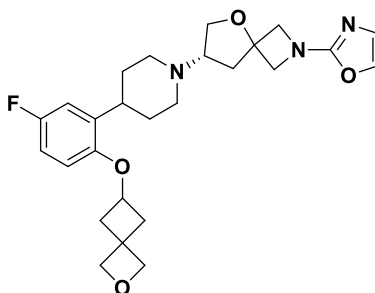


(S)–7–(4–(2–(((R)–tetrahidrofuran–3–il)oxi)fenil)piperidin–1–il)–5–oxa–2–azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7P, 78 mg, 0,22 mmol) y 2–bromooxazol (39 mg, 0,26 mmol) se disolvieron en dioxano (2,2 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,022 mmol), XantPhos (15 mg, 0,026 mmol) y *terc*–butóxido de sodio (63 mg, 0,65 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH₃)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (37 mg, 0,083 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,10 min (Método LCMS 4); MS m/z 426,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,21–7,11 (m, 2H), 6,94–6,86 (m, 2H), 6,81 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,25–4,16 (m, 2H), 4,12–4,02 (m, 3H), 4,00–3,86 (m, 4H), 3,78–3,71 (m, 1H), 3,15–3,04 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,92–2,85 (m, 1H), 2,53 (dd, *J* = 12,9, 7,4 Hz, 1H), 2,30–2,18 (m, 3H), 2,12 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 4,8 Hz, 2H), 1,87–1,66 (m, 4H).

Ejemplo 4G: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

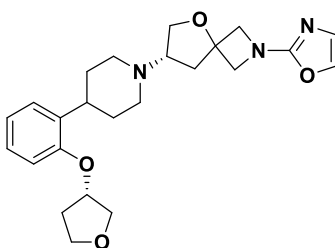


(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7NN, 90 mg, 0,22 mmol) y 2-bromooxazol (40 mg, 0,27 mmol) se disolvieron en dioxano (2,2 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0,022 mmol), XantPhos (16 mg, 0,028 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (65 mg, 0,67 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm columna 25–50% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 0,021 mmol) como un polvo blanco.

LCMS: Tr: 2,24 min (Método LCMS 4); MS m/z 470,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,87–6,77 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 30,8$ Hz, 4H), 4,53 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,13–4,01 (m, 3H), 3,75 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 3,13–3,04 (m, 2H), 2,99–2,85 (m, 2H), 2,85–2,76 (m, 2H), 2,52 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,34–2,26 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 12,9, 8,5$ Hz, 1H), 1,85–1,75 (m, 2H), 1,75–1,61 (m, 2H).

Ejemplo 4H: (S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

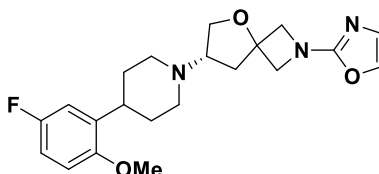


(S)-7-(4-(2-(((S)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7H, 78 mg, 0,22 mmol) y 2-bromooxazol (39 mg, 0,26 mmol) se disolvieron en dioxano (2,2 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0,022 mmol), XantPhos (15 mg, 0,026 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (63 mg, 0,65 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó dos veces mediante FCC (0-10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 0,041 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,08 min (Método LCMS 4); MS m/z 426,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,25-4,16 (m, 2H), 4,13-4,03 (m, 3H), 4,00-3,87 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,89 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,30-2,17 (m, 3H), 2,12 (ddd, $J = 13,0, 7,4, 3,8$ Hz, 2H), 1,74 (m, 4H).

Ejemplo 4I: (S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



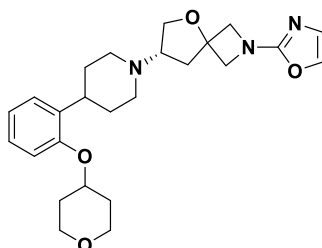
(S)-7-(4-(5-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7DD, 70 mg, 0,22 mmol) y 2-bromooxazol (39 mg, 0,26 mmol) se disolvieron en dioxano (2,2 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0,022 mmol), XantPhos (15 mg, 0,026 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (42 mg, 0,44 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y acetonitrilo y luego se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm columna 25-50% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (45 mg, 0,11 mmol) como un sólido color amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,27 min (Método LCMS 4); MS m/z 388,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,93-6,85 (m, 3H), 6,81 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,12-4,02 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 3,14-3,04

(m, 2H), 2,98 (tt, $J = 12,2, 3,7$ Hz, 1H), 2,92–2,84 (m, 1H), 2,52 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 13,0, 8,5$ Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 4J: (S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

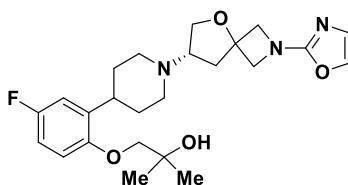


(S)-7-(4-(2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7OO, 148 mg, 0,40 mmol) y 2-bromooxazol (71 mg, 0,48 mmol) se disolvieron en dioxano (5,0 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23 mg, 0,040 mmol), XantPhos (28 mg, 0,048 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (115 mg, 1,19 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm columna 25–50% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 0,15 mmol) como un sólido de color amarillo claro.

LCMS: Tr: 1,04 min (Método LCMS 3); MS m/z 440,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,30 (s, 1H), 7,12–6,99 (m, 2H), 6,90–6,76 (m, 2H), 6,72 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,50 (tt, $J = 7,6, 3,8$ Hz, 1H), 4,11 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,05–3,92 (m, 3H), 3,84 (ddd, $J = 11,5, 6,2, 3,7$ Hz, 2H), 3,70–3,60 (m, 1H), 3,52 (ddd, $J = 11,4, 8,1, 3,3$ Hz, 2H), 3,09–2,87 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,44 (dd, $J = 12,8, 7,4$ Hz, 1H), 2,24–1,86 (m, 5H), 1,83–1,55 (m, 6H).

Ejemplo 4K: (S)-1-(4-flúor-2-(1-(2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol

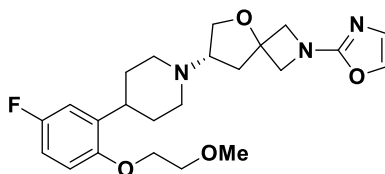


(S)-1-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-yl)piperidin-4-yl)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 7U, 45 mg, 0,12 mmol) y 2-bromooxazol (21 mg, 0,14 mmol) se disolvieron en dioxano (1,2 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6,8 mg, 0,012 mmol), XantPhos (8,3 mg, 0,014 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (23 mg, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 0,053 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,09 min (Método LCMS 4); MS m/z 446,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,95-6,83 (m, 3H), 6,81 (s, 1H), 4,20 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,12-4,03 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 3H), 2,90 (dd, $J = 11,4, 4,4$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 13,0, 8,5$ Hz, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 4L: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



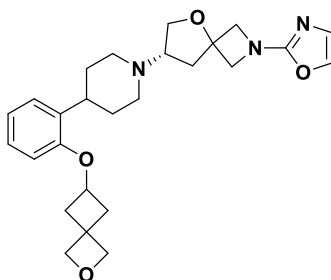
(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7N, 65 mg, 0,18 mmol) y 2-bromooxazol (32 mg, 0,21 mmol) en dioxano (1,8 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mg, 0,018 mmol), XantPhos (12 mg, 0,021 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (34 mg, 0,36 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y acetonitrilo y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM) y mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm columna 35-60% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el título compuesto (25 mg, 0,057 mmol).

LCMS: Tr: 2,20 min (Método LCMS 4); MS m/z 432,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 6,83 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,09-4,01 (m, 5H), 3,96-3,89 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,62-3,56

(m, 1H), 3,03–2,73 (m, 5H), 2,42–2,34 (m, 1H), 2,11–1,96 (m, 4H), 1,80–1,64 (m, 2H), 1,57 (m, 2H).

Ejemplo 4M: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

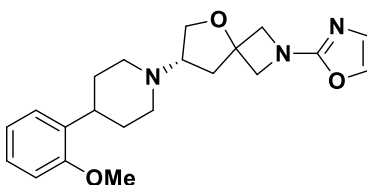


(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7II, 110 mg, 0,29 mmol) y 2-bromooxazol (51 mg, 0,34 mmol) se disolvieron en dioxano (2,9 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0,029 mmol), XantPhos (20 mg, 0,034 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (82 mg, 0,86 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) y mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm columna 25–50% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg, 0,021 mmol).

LCMS: Tr: 2,18 min (Método LCMS 4); MS m/z 452,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,19–7,06 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 8,1$, 6,9 Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 31,9$ Hz, 4H), 4,62–4,52 (m, 1H), 4,21 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,75 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,15–3,04 (m, 2H), 3,02–2,85 (m, 2H), 2,85–2,77 (m, 2H), 2,53 (dd, $J = 12,9$, 7,4 Hz, 1H), 2,37–2,26 (m, 2H), 2,26–2,16 (m, 2H), 2,12 (dd, $J = 12,9$, 8,5 Hz, 1H), 1,76 (m, 4H).

Ejemplo 4N: (S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

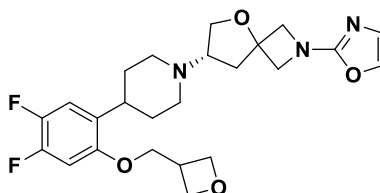


(S)-7-(4-(2-metoxifenil) piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7X, 52 mg, 0,17 mmol) y 2-bromooxazol (31 mg, 0,21 mmol) se disolvieron en dioxano (1,7 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9,9 mg, 0,017 mmol), XantPhos (12 mg, 0,021 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (31 mg, 0,34 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró con una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y acetonitrilo y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm columna 35–60% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (9,4 mg, 0,024 mmol).

LCMS: Tr: 2,19 min (Método LCMS 4); MS m/z 370,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,21–7,10 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 14,1, 7,7$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,32–4,13 (m, 2H), 4,14–4,01 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,80–3,70 (m, 1H), 3,08 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H), 2,88 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,27–2,17 (m, 2H), 2,12 (dd, $J = 13,1, 8,4$ Hz, 1H), 1,90–1,66 (m, 4H).

Ejemplo 40: (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



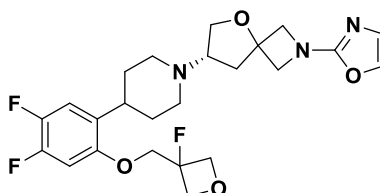
(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-ilmetoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7JJ, 100 mg, 0,254 mmol) y 2-bromooxazol (45 mg, 0,30 mmol) se disolvieron en dioxano (2,5 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0,025 mmol), XantPhos (18 mg, 0,030 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (73 mg, 0,76 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) y mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm columna 25–50% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,041 mmol).

LCMS: Tr: 2,15 min (Método LCMS 4); MS m/z 462,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 11,9, 9,1$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 12,6, 6,9$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,93–4,87 (m, 2H), 4,63 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,26–4,11

(m, 4H), 4,11–3,99 (m, 3H), 3,74 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,15–3,04 (m, 2H), 3,04–2,91 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,51 (dd, $J = 12,9, 7,4$ Hz, 1H), 2,21 (m, 2H), 2,11 (dd, $J = 13,0, 8,5$ Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

Ejemplo 4P: (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-((3-fluorooxetan-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

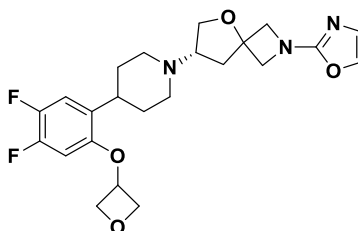


(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-((3-fluorooxetan-3-il) metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7KK, 100 mg, 0,242 mmol) y 2-bromooxazol (43 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en dioxano (2,5 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 0,024 mmol), XantPhos (17 mg, 0,029 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (70 mg, 0,73 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (MeOH al 0–10% (NH_3 al 1%)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 0,069 mmol).

LCMS: Tr: 2,22 min (Método LCMS 4); MS m/z 480,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 11,8, 9,1$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 12,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,83–6,80 (m, 1H), 4,84–4,71 (m, 4H), 4,38 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,20 (q, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,14–4,00 (m, 3H), 3,74 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 3,07 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,99–2,83 (m, 2H), 2,52 (dd, $J = 12,8, 7,4$ Hz, 1H), 2,19 (m, 2H), 2,10 (dd, $J = 12,9, 8,5$ Hz, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 4Q: (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

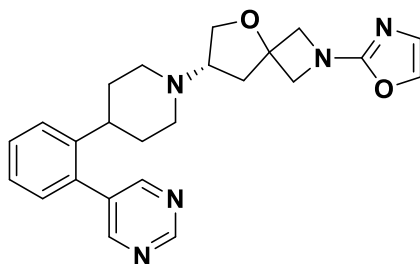


(S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil) piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7LL, 140 mg, 0,368 mmol) y 2-bromooxazol (65 mg, 0,44 mmol) se disolvieron en dioxano (3,7 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 0,037 mmol), XantPhos (26 mg, 0,044 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (106 mg, 1,10 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de una columna de celite, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (MeOH al 0–10% (NH_3 al 1%)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,076 mmol).

LCMS: Tr: 2,10 min (Método LCMS 4); MS m/z 448,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 11,8, 9,1$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 12,2, 6,8$ Hz, 1H), 5,29–5,21 (m, 1H), 5,01 (dd, $J = 7,4, 5,7$ Hz, 2H), 4,67 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 2H), 4,26–4,14 (m, 2H), 4,14–3,99 (m, 3H), 3,75 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 3,16–3,07 (m, 2H), 3,07–2,94 (m, 1H), 2,90 (dd, $J = 11,6, 2,6$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,12 (dd, $J = 13,0, 8,4$ Hz, 1H), 1,91–1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 2H).

Ejemplo 4R: (S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

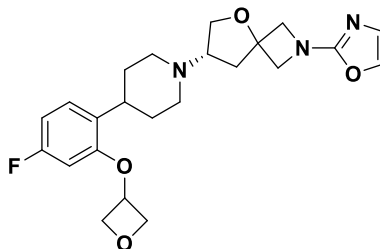


(S)-7-(4-(2-(pirimidin-5-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaespiro[3.4]octano (Intermediario 7FF, 12 mg, 0,034 mmol) y 2-bromooxazol (15 mg, 0,10 mmol) se disolvieron en dioxano (3 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,1 mg, 0,0031 mmol), XantPhos (2,4 mg, 0,0041 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (19 mg, 0,17 mmol). La reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de un taco de gel de sílice, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (X-Bridge Péptido BEH C18 5 μm 19x150 mm 30–45% de MeCN/ H_2O (NH_4OH 10 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,0 mg, 0,0094 mmol).

LCMS: Tr: 1,15 min (Método LCMS 4); MS m/z 418,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 7,54–7,43 (m, 2H), 7,38 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,36–7,30 (m, 1H), 7,23 (dd, $J = 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,18 (q, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,11–3,96 (m, 3H), 3,70 (dd, $J = 8,9, 7,2$ Hz, 1H), 3,07–2,91 (m, 2H), 2,87–2,74 (m, 1H), 2,57–2,40 (m, 2H), 2,13–1,65 (m, 7H).

Ejemplo 4S: (S)-7-(4-(4-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



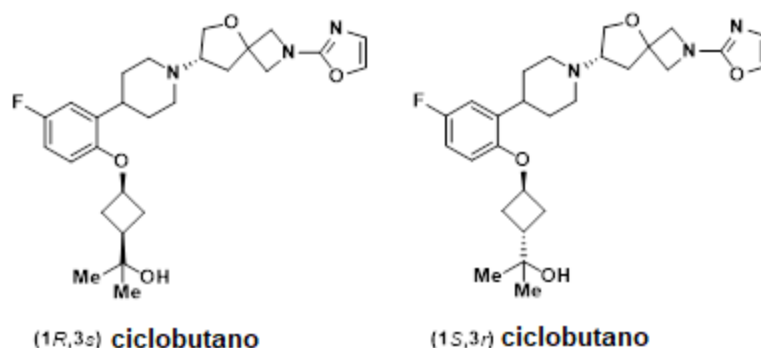
(S)-7-(4-(4-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7MM, 100 mg, 0,276 mmol) y 2-bromooxazol (49 mg, 0,33 mmol) se disolvieron en dioxano (2,8 mL) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16 mg, 0,028 mmol), XantPhos (19 mg, 0,033 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (80 mg, 0,83 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de un taco de celite, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH_3)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 0,14 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,02 min (Método LCMS 4); MS m/z 430,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,32 (dd, $J = 10,6, 2,6$ Hz, 1H), 5,28 (ddd, $J = 10,8, 5,9, 4,9$ Hz, 1H), 5,12 – 4,98 (m, 2H), 4,68 (dd, $J = 7,5, 4,7$ Hz, 2H), 4,31 – 4,13 (m, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 3H), 3,76 (dd, $J = 8,7, 7,4$ Hz, 1H), 3,21 – 3,07 (m, 2H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,53 (dd, $J = 12,9, 7,4$ Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (dd, $J = 13,0, 8,4$ Hz, 1H), 1,92 – 1,66 (m, 4H).

Ejemplo 4T: 2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol o **2-((1S,3r)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol** y **Ejemplo 4U: 2-((1R,3s)-3-(4-flúor-2-(1-((S)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol** o **2-**

((1*S*,3*r*)-3-(4-flúor-2-(1-((*S*)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol



Paso 1: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-(metoxicarbonil)ciclobutoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (Intermediario 6X, 130 mg, 0,251 mmol) se disolvió en THF (2,5 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó lentamente bromuro de metil magnesio (0,33 ml, 1,0 mmol, 3 M en THF) durante 5 minutos. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente gradualmente, se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, luego se enfrió hasta 0°C y se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se agitó durante 10 minutos y luego se diluyó con una cantidad adicional de solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (1% de NH₃)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (100 mg, 0,193 mmol).

LCMS: Tr: 2,81 y 2,84 min (Método LCMS 4); MS m/z 519,3 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-2-(3-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol

(S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-(2-hidroxipropan-2-il)ciclobutoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,193 mmol) se disolvió en DCM (3 ml) y se agregó TFA (0,450 ml, 5,78 mmol). La reacción se agitó durante 20 minutos y luego

la reacción se concentró y se disolvió en DCM y NaOH 1N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material se llevó al siguiente paso sin purificación adicional.

LCMS: Tr: 0,58 y 0,63 (Método LCMS 1); MS m/z 419,5 [M+H]⁺.

Paso 3: 2-((1*R*,3*s*)-3-(4-flúor-2-(1-((*S*)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol y 2-((1*S*,3*r*)-3-(4-flúor-2-(1-((*S*)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)ciclobutil)propan-2-ol

(*S*)-2-(3-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol (70 mg, 0,17 mmol) y 2-bromooxazol (30 mg, 0,20 mmol) se disolvieron en dioxano (1,7 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron Pd₂(dba)₃ (9,6 mg, 0,017 mmol), XantPhos (12 mg, 0,020 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (48 mg, 0,50 mmol) y la reacción se agitó a 75°C durante la noche. La reacción se filtró a través de un taco de celite, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH₄OH)/DCM). Los diastereómeros se separaron luego mediante HPLC preparativa (X-Bridge Péptido BEH C18 5 µm 19x150 mm 40–55% de MeCN/H₂O (10 mM de NH₄OH) 30 ml/min) para proporcionar el pico 1 Ejemplo 4T (5,3 mg, 0,0011 mmol) y pico 2 Ejemplo 4U (9,5 mg, 0,167 mmol) como polvos blancos.

Pico 1, Ejemplo 4T:

LCMS: Tr: 2,33 min (Método LCMS 4); MS m/z 486,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,90 (dd, *J* = 9,8, 3,2 Hz, 1H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,64 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 4,02 (m, 3H), 3,83 – 3,72 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,60 – 2,36 (m, 4H), 2,26 (q, *J* = 10,7 Hz, 2H), 2,14 (m, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,16 (s, 6H).

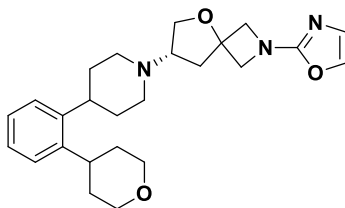
Pico 2, Ejemplo 4U:

LCMS: Tr: 2,41 min (Método LCMS 4); MS m/z 486,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 9,8, 3,0 Hz, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 3H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,13 – 4,02 (m, 3H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 3,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,89 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 12,8,

7,4 Hz, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,12 (dd, $J = 13,0, 8,5$ Hz, 1H), 2,08 – 1,96 (m, 3H), 1,83 (s, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 4V: (S)-2-(oxazol-2-il)-7-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

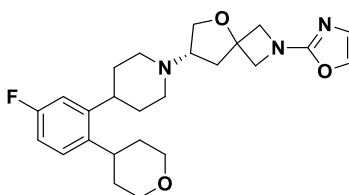


A una solución con agitación de (S)-7-(4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7L, 3,00 g, 8,41 mmol) y 2-yodooxazol (2,051 g, 10,52 mmol) en THF (3,0 mL) se agregó TPGS-750-M (30 mL) seguido de fosfato de potasio tribásico (10,72 g, 50,5 mmol). La reacción se agitó a 55°C durante 48 horas y luego la reacción se enfrió hasta TA y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (10% de NH_4OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo claro (2,1 g, 4,96 mmol).

LCMS: Tr: 2,13 min (Método LCMS 4) MS m/z 424,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,57 (s, 1H), 7,23 (dt, $J = 7,0, 2,5$ Hz, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 4H), 3,67 – 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,97 – 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,38 (dd, $J = 13,0, 7,3$ Hz, 1H), 2,21 – 1,98 (m, 3H), 1,74 (dd, $J = 12,7, 4,3$ Hz, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 5H), 1,54 (dd, $J = 13,2, 3,4$ Hz, 2H).

Ejemplo 4W: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-2-(oxazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

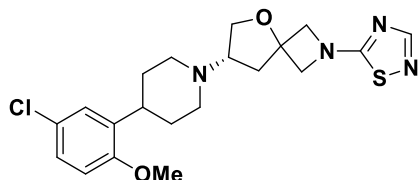


(S)-7-(4-(5-flúor-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7BB, 90 mg, 0,24 mmol) y 2-yodooxazol (51,5 mg, 0,264 mmol) se disolvieron en una mezcla de THF (0,3 mL) y TPGS-750-M (9 mL). Se agregó fosfato tribásico de potasio (306 mg, 1,44 mmol) y la reacción se agitó a 55°C durante 48 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (1% de NH₃)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,045 mmol).

LCMS: Tr: 2,20 min (Método LCMS 4); MS m/z 442,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,6, 6,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 10,8, 2,9 Hz, 1H), 6,80 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 2H), 4,06 – 3,88 (m, 5H), 3,67 (dd, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,50 (td, *J* = 11,8, 1,9 Hz, 2H), 3,00 (m, 3H), 2,81 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,44 (dd, *J* = 12,9, 7,4 Hz, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 2H), 2,04 (dd, *J* = 12,9, 8,4 Hz, 1H), 1,78 – 1,59 (m, 6H), 1,58 – 1,46 (m, 2H).

Ejemplo 5A: (S)-7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: (S)-7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de (S)-*terc*-butilo (Intermediario 6C, 109 mg, 0,271 mmol) se disolvió en DMF (2,7 ml) y se agregaron bajo nitrógeno CBMG (0,142 g, 0,677 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,237 ml, 0,948 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego la solución se diluyó con agua y EtOAc. La solución se basificó con NaOH 1 N a pH 13. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se diluyeron con heptanos, se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se recogió en DCM, se filtró para eliminar los sólidos precipitados y se purificó por cromatografía

ultrarrápida (0–10% de MeOH (10% de NH₄OH)/DCM) para proporcionar el intermediario del título (18 mg, 0,271 mmol).

LCMS: Tr: 0,82 min (Método LCMS 1); MS m/z 437,4 [M+H]⁺.

Paso 2: (S)-7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (100 mg, 0,229 mmol) se disolvió en DCM (1,6 ml) y se agregó TFA (0,529 ml, 6,87 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y se agregó resina isoeluida de ácido Si-Propilsulfónico (SCX-2) (1,073 g, 0,687 mmol) y ésta se agitó durante 1 hora. La resina se filtró y se lavó con MeOH y luego la resina se lavó con amoníaco 7 N en MeOH. A continuación, se concentraron las fracciones de amoníaco 7 N en MeOH para proporcionar el intermediario del título (73 mg, 0,217 mmol).

LCMS: Tr: 0,49 min (Método LCMS 1); MS m/z 337,5 [M+H]⁺.

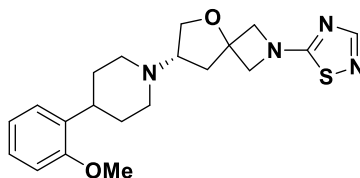
Paso 3: (S)-7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

(S)-7-(4-(5-cloro-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (24 mg, 0,071 mmol) y 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (0,018 g, 0,11 mmol) se disolvieron en 2-propanol (0,65 mL) y se agregó DIPEA (0,02 mL, 0,11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 minutos, y luego se concentró y purificó mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 µm columna, 35–60% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,045 mmol) como un sólido amarillo claro.

LCMS: Tr: 2,47 min (Método LCMS 4); MS m/z 421,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,20 – 7,07 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 2H), 4,23 – 4,11 (m, 2H), 4,08 (dd, *J* = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 3H), 3,16 – 3,04 (m, 3H), 3,02 – 2,83 (m, 2H), 2,55 (dd, *J* = 13,1, 7,5 Hz, 1H), 2,28 – 2,12 (m, 3H), 1,87 – 1,61 (m, 4H).

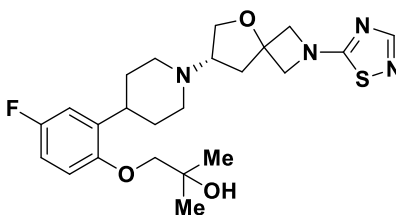
Ejemplo 5B: (S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



(S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7X, 60 mg, 0,20 mmol) y 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (0,049 g, 0,30 mmol) se disolvieron en 2-propanol (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, se concentró y se purificó mediante FCC (MeOH al 0-10% (NH₄OH al 1%)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 0,086 mmol). LCMS: Tr: 2,20 min (Método LCMS 4); MS m/z 387,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 4,38 – 4,23 (m, 2H), 4,23 – 4,03 (m, 3H), 3,81 (s, 4H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,56 (dd, *J* = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 2,31 – 2,12 (m, 3H), 1,77 (m, 4H).

Ejemplo 5C: (S)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol

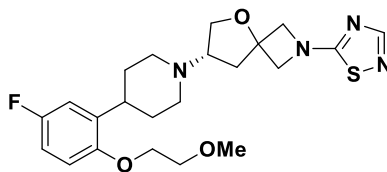


(S)-1-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 7O, 64 mg, 0,17 mmol) y 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (0,042 g, 0,25 mmol) se disolvieron en 2-propanol (2,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo nitrógeno, luego se calentó a 40°C durante 3 horas, se concentró y se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (1% de NH₄OH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (40 mg 0,085 mmol).

LCMS: Tr: 2,06 min (Método LCMS 4); MS m/z 463,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 3H), 4,37 – 4,05 (m, 5H), 3,79 (dd, *J* = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,17 – 3,05 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,56 (dd, *J* = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 2,30 – 2,12 (m, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 5D: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

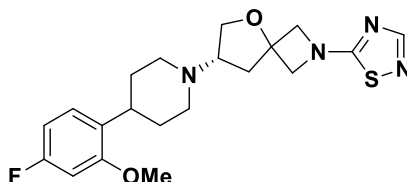


(S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7N, 65 mg, 0,18 mmol) y 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (0,044 g, 0,27 mmol) se disolvieron en THF (1,8 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos bajo nitrógeno, se concentró y se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 0,031 mmol).

LCMS: Tr: 1,12 min (Método LCMS 3); MS m/z 449,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,02 (s, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 4,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 4,03-4,10 (m, 3H), 3,96 (dd, *J* = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,61-3,69 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,93-3,04 (m, 2H), 2,76-2,91 (m, 2H), 2,39-2,44 (m, 1H), 1,99-2,14 (m, 3H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,51-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 5E: (S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

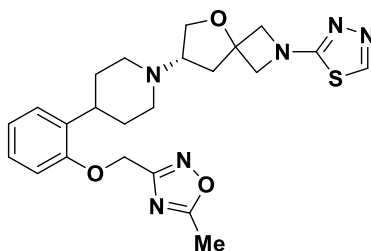


(S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7Y, 85 mg, 0,27 mmol) y 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (0,066 g, 0,40 mmol) se disolvieron en IPA (3,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, se concentró y se purificó mediante FCC (MeOH al 0-10% (NH₄OH al 1%)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 0,14 mmol).

LCMS: Tr: 2,29 min (Método LCMS 4); MS m/z 405,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,6, 6,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, *J* = 11,2, 2,5 Hz, 1H), 6,61 (m, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 4,08 (dd, *J* = 8,7, 6,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (dd, *J* = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,55 (dd, *J* = 13,0, 7,5 Hz, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 3H), 1,84 - 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 5F: (S)-7-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

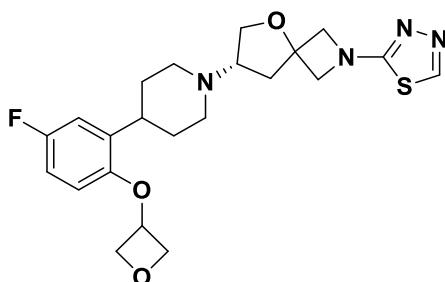


(S)-7-(4-(2-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7PP, 32 mg, 0,083 mmol), 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (14 mg, 0,083 mmol) y fosfato de potasio tribásico (18 mg, 0,083 mmol) se disolvieron en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (150 μ L) y THF (20 μ L). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró a presión reducida y se purificó mediante FCC (0–5% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 10–30% de MeCN/H₂O (NH₄OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,040 mmol).

LCMS: Tr: 1,92 min (Método LCMS 4); MS m/z 469,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,65 (s, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,32 – 4,21 (m, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 4,06 (dd, *J* = 8,6, 7,1 Hz, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,06 (m, 3H), 2,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (dd, *J* = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,27 – 2,11 (m, 3H), 1,89 – 1,64 (m, 4H).

Ejemplo 5G: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



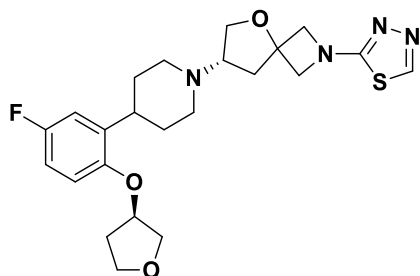
A una solución de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7A, 95 mg, 0,26 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (470 μ L)/THF (50 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (43 mg, 0,26 mmol),

seguido de fosfato de potasio tribásico (56 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego el crudo se extrajo con DCM (3 x 25 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante FCC (0–7% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (X–bridge C18 OBD 30x50mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (49 mg, 0,11 mmol).

LCMS: Tr: 1,79 min (Método LCMS 4); MS m/z 447,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,04 (dd, *J* = 9,9, 3,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,87 (m, 1H), 6,56 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 5,31 – 5,17 (m, 1H), 4,91 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,52 (dd, *J* = 7,3, 4,9 Hz, 2H), 4,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 1H), 3,07 – 2,74 (m, 4H), 2,42 (dd, *J* = 13,0, 7,3 Hz, 1H), 2,10 (dt, *J* = 13,1, 8,1 Hz, 3H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 2H).

Ejemplo 5H: (S)–7–(4–(5–flúor–2–(((R)–tetrahydrofuran–3–il)oxi)fenil)piperidin–1–il)–2–(1,3,4–tiadiazol–2–il)–5–oxa–2–azaspiro[3.4]octano



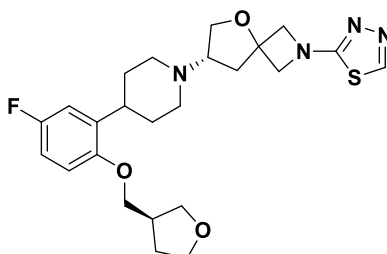
A una solución de (S)–7–(4–(5–flúor–2–(((R)–tetrahydrofuran–3–il)oxi)fenil)piperidin–1–il)–5–oxa–2–azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7D, 73 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de TPGS–750–M acuoso al 2% (350 μ L)/THF (40 μ L), se agregó 2–bromo–1,3,4–tiadiazol (32 mg, 0,19 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (41 mg, 0,19 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0–7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X–bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 0,066 mmol).

LCMS: Tr: 1,98 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,07–6,91 (m, 3H), 5,01 (br s, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 8,1, 5,1 Hz, 2H), 4,04–3,98 (m, 1H), 3,97–3,91 (m, 1H), 3,90–3,71 (m, 4H),

3,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,03–2,92 (m, 2H), 2,85–2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, $J = 13,0, 7,1$ Hz, 1H), 2,25–2,12 (m, 1H), 2,12–1,91 (m, 4H), 1,74–1,49 (m, 4H).

Ejemplo 5I: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

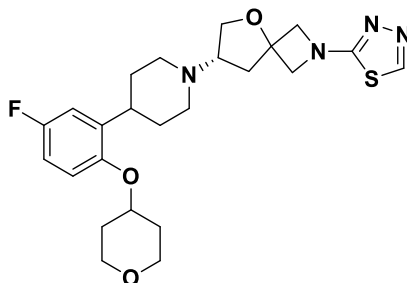


A una solución de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7QQ, 85 mg, 0,22 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (390 μ L)/THF (45 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (36 mg, 0,22 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (46 mg, 0,22 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0–7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (36 mg, 0,074 mmol).

LCMS: Tr: 1,16 min (Método LCMS 3); MS m/z 475,2 $[M+H]^+$.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,02–6,93 (m, 3H), 4,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,14–4,08 (m, 2H), 4,00 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,98–3,91 (m, 2H), 3,90–3,80 (m, 2H), 3,80–3,73 (m, 1H), 3,72–3,67 (m, 1H), 3,66–3,59 (m, 1H), 3,53 (dd, $J = 8,3, 5,9$ Hz, 1H), 3,03–2,93 (m, 2H), 2,88–2,76 (m, 2H), 2,71–2,61 (m, 1H), 2,42 (dd, $J = 13,0, 7,1$ Hz, 1H), 2,13–1,97 (m, 4H), 1,74–1,64 (m, 3H), 1,63–1,53 (m, 2H).

Ejemplo 5J: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

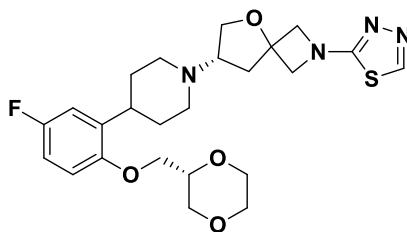


A una solución de (S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7G, 60 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (280 μ L)/THF (30 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (25 mg, 0,15 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (33 mg, 0,15 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 15-40% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (19 mg, 0,038 mmol).

LCMS: Tr: 2,09 min (Método LCMS 4); MS m/z 475,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,07-6,90 (m, 3H), 4,60-4,48 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,42 (dd, *J* = 12,7, 7,3 Hz, 1H), 2,14-2,01 (m, 3H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 4H).

Ejemplo 5K: (S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



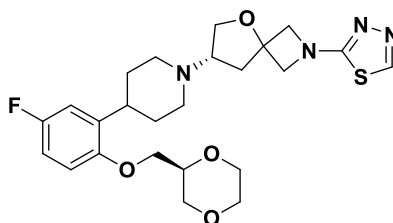
A una solución de (S)-7-(4-(2-(((R)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7C, 80 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (350 μ L)/THF (40 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (33 mg, 0,19 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (42 mg, 0,19 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (35 mg, 0,070 mmol).

LCMS: Tr: 1,94 min (Método LCMS 4); MS m/z 491,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 4,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,03-3,90 (m, 4H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,77 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 3,72-3,59 (m,

3H), 3,53–3,43 (m, 2H), 3,03–2,95 (m, 2H), 2,88–2,77 (m, 2H), 2,42 (dd, $J = 12,7, 7,3$ Hz, 1H), 2,13–2,02 (m, 3H), 1,75–1,67 (m, 2H), 1,65–1,51 (m, 2H).

Ejemplo 5L: (S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

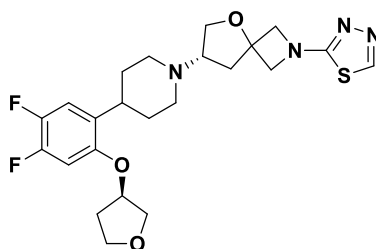


A una solución de (S)-7-(4-(2-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7F, 86 mg, 0,21 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (380 μ L)/THF (40 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (35 mg, 0,21 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (45 mg, 0,21 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0–7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 0,082 mmol).

LCMS: Tr: 1,95 min (Método LCMS 4); MS m/z 491,5 $[M+H]^+$.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,02–6,92 (m, 3H), 4,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,15–4,08 (m, 2H), 4,04–3,89 (m, 4H), 3,88–3,81 (m, 2H), 3,80–3,74 (m, 1H), 3,72–3,59 (m, 3H), 3,53–3,44 (m, 2H), 3,05–2,94 (m, 2H), 2,89–2,76 (m, 2H), 2,46–2,38 (m, 1H), 2,14–2,01 (m, 3H), 1,80–1,49 (m, 4H).

Ejemplo 5M: (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



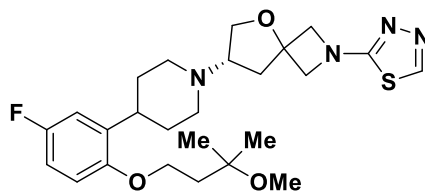
A una solución de (S)-7-(4-(4,5-difluor-2-(((R)-tetrahydrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7R, 91 mg, 0,23 mmol)

en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (415 μ L)/THF (45 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (38 mg, 0,23 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (49 mg, 0,23 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 0,059 mmol).

LCMS: Tr: 2,09 min (Método LCMS 4); MS m/z 479,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 11,7, 9,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 5,08-5,02 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 4,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 3H), 3,62 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 3H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,71-1,49 (m, 4H).

Ejemplo 5N: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

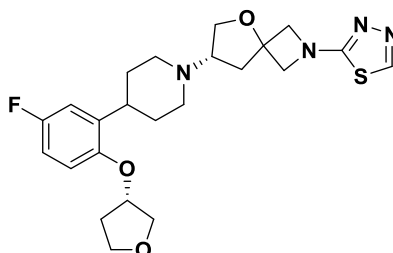


A una solución de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(3-metoxi-3-metilbutoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7M, 74 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (330 μ L)/THF (35 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (30 mg, 0,18 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (39 mg, 0,18 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 6B y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 35-60% MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 0,076 mmol).

LCMS: Tr: 1,34 min (Método LCMS 3); MS m/z 491,0 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 3H), 3,02-2,91 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,12-1,98 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,74-1,49 (m, 4H), 1,20-1,15 (m, 6H).

Ejemplo 5O: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

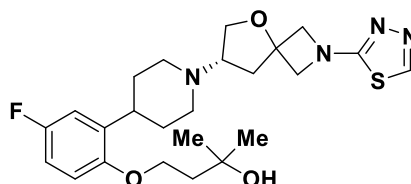


A una solución de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7H, 89 mg, 0,24 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (425 μ L)/THF (50 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (39 mg, 0,24 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (50 mg, 0,24 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (34 mg, 0,072 mmol).

LCMS: Tr: 1,96 min (Método LCMS 4); MS m/z 461,6 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,04 – 6,91 (m, 3H), 5,05 – 4,98 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 4,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 8,6, 6,7 Hz, 1H), 3,90 – 3,70 (m, 4H), 3,69 – 3,57 (m, 1H), 3,05 – 2,91 (m, 2H), 2,88 – 2,73 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,25 – 1,91 (m, 5H), 1,76 – 1,49 (m, 4H).

Ejemplo 5P: (S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol

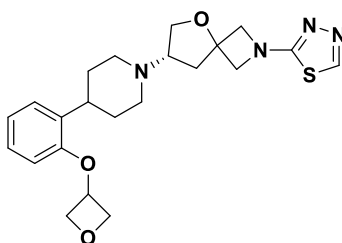


A una solución de (S)-4-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol (Intermediario 7O, 143 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (655 μ L)/THF (70 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (60 mg, 0,36 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (77 mg, 0,36 mmol). La reacción se trató de

manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0–7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X–bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 0,15 mmol). LCMS: Tr: 1,91 min (Método LCMS 4); MS m/z 477,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,02–6,91 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 8,3, 4,9 Hz, 2H), 4,07–3,98 (m, 3H), 3,94 (dd, *J* = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 2,97 (quin, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,90–2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, *J* = 13,0, 7,1 Hz, 1H), 2,12–1,98 (m, 3H), 1,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,74–1,50 (m, 4H), 1,17 (s, 6H).

Ejemplo 5Q: Sal formiato de (S)–7–(4–(2–(oxetan–3–iloxi)fenil)piperidin–1–il)–2–(1,3,4–tiadiazol–2–il)–5–oxa–2–azaspiro[3.4]octano

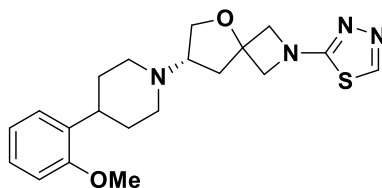


A una solución de (S)–7–(4–(2–(oxetan–3–iloxi)fenil)piperidin–1–il)–5–oxa–2–azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7Q, 21 mg, 0,061 mmol) en una mezcla de TPGS–750–M acuoso al 2% (275 μ L)/THF (30 μ L), se agregó 2–bromo–1,3,4–tiadiazol (10 mg, 0,061 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (19 mg, 0,061 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 6B y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (X–bridge 30x50 mm, columna de 5 μ m, 30–30% de MeCN/H₂O (ácido fórmico al 0,1%) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2 mg, 0,004 mmol) como sal de formiato.

LCMS: Tr: 1,79 min (Método LCMS 4); MS m/z 429,5 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,68 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,29 (p, *J* = 5,4 Hz, 1H), 5,07 – 5,00 (m, 2H), 4,70 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 2H), 4,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 3H), 3,98 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 3,68 – 3,45 (m, 2H), 3,25 – 3,08 (m, 2H), 2,77 – 2,60 (m, 3H), 2,33 (dd, *J* = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 2,09 – 1,78 (m, 4H).

Ejemplo 5R: (S)–7–(4–(2–metoxifenil)piperidin–1–il)–2–(1,3,4–tiadiazol–2–il)–5–oxa–2–azaspiro[3.4]octano

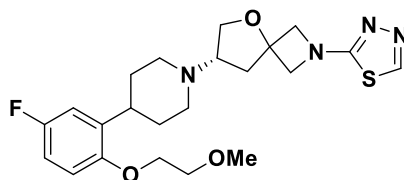


A una solución de (S)-7-(4-(2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7X, 87 mg, 0,29 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (520 μ L)/THF (60 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (48 mg, 0,29 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (61 mg, 0,29 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó por FCC (0-7% de MeOH/DCM), y luego por HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (41 mg, 0,10 mmol).

LCMS: Tr: 2,00 min (Método LCMS 4); MS m/z 387,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 7,00-6,84 (m, 2H), 4,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 2H), 4,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,91-2,73 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 3H), 1,74-1,53 (m, 4H).

Ejemplo 5S: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

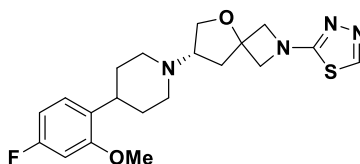


A una solución de (S)-7-(4-(5-flúor-2-(2-metoxietoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7N, 54 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (270 μ L)/THF (30 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (24 mg, 0,15 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (31 mg, 0,15 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó por FCC (0-7% de MeOH/DCM), y luego por HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (24 mg, 0,052 mmol).

LCMS: Tr: 2,03 min (Método LCMS 4); MS m/z 449,3 [M+H]⁺.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (s, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 3H), 4,20 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 4H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,95 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Hz, 1H), 3,68 – 3,59 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,92 – 2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, $J = 12,8, 7,3$ Hz, 1H), 2,13 – 1,99 (m, 3H), 1,77 – 1,65 (m, 2H), 1,64 – 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 5T: (S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

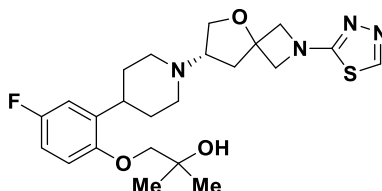


A una solución de (S)-7-(4-(4-flúor-2-metoxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7Y, 85 mg, 0,27 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (2,4 mL)/THF (265 μL), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (44 mg, 0,27 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (56 mg, 0,27 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (1% de NH_4OH)/DCM) y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μm 25–50% de MeCN/ H_2O (NH_4OH 5 mM) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 0,064 mmol).

LCMS: Tr: 2,10 min (Método LCMS 4); MS m/z 405,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,6, 6,6$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J = 11,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,61 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 4,08 (dd, $J = 8,8, 7,0$ Hz, 1H), 3,81 (s, 4H), 3,19 – 3,06 (m, 2H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,56 (dd, $J = 13,1, 7,4$ Hz, 1H), 2,33 – 2,12 (m, 3H), 1,86 – 1,67 (m, 4H).

Ejemplo 5U: (S)-1-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol

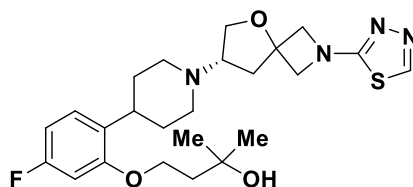


A una solución de (S)-1-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenoxi)-2-metilpropan-2-ol (Intermediario 7U, 67 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (1,6 ml)/THF (160 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (29 mg, 0,18 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (38 mg, 0,18 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (MeOH al 0-10% (NH₄OH al 1%)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 0,030 mmol).

LCMS: Tr: 1,91 min (Método LCMS 4); MS m/z 463,6 [M+H]⁺.

¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 3H), 4,36 (s, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 2H), 4,08 – 3,98 (m, 3H), 3,94 (dd, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,97 (p, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,91 – 2,75 (m, 2H), 2,41 (dd, *J* = 12,9, 7,2 Hz, 1H), 2,15 – 1,96 (m, 3H), 1,84 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,17 (s, 6H).

Ejemplo 5V: (S)-4-(2-(1-(2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol



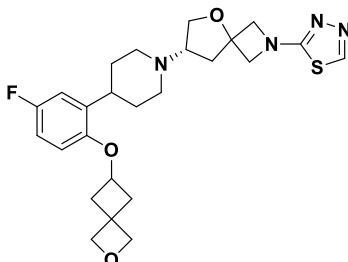
A una solución de (S)-4-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-5-fluorfenoxi)-2-metilbutan-2-ol (Intermediario 7S, 140 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (0,64 ml)/THF (70 μ L), se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (59 mg, 0,36 mmol), seguido de fosfato de potasio tribásico (76 mg, 0,36 mmol). La reacción se trató de manera similar al Ejemplo 5G y el crudo se purificó mediante FCC (0-7% de MeOH/DCM), y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 μ m 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 0,13 mmol).

LCMS: Tr: 2,04 min (Método LCMS 4); MS m/z 477,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 6,73-6,58 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,14-4,04 (m, 4H), 4,03-3,98 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,30-3,27 (m, 1H), 3,30-2,91 (m, 2H), 2,86-2,73 (m,

2H), 2,47–2,37 (m, 1H), 2,13–1,96 (m, 3H), 1,89–1,81 (m, 2H), 1,73–1,50 (m, 4H), 1,21–1,15 (m, 6H).

Ejemplo 5W: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

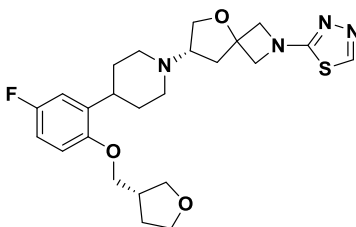


(S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (25 mg, 0,062 mmol) se disolvió en THF (0,62 mL) a -5°C y se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (Intermediario 7NN, 15 mg, 0,086 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días, luego se concentró y se diluyó con una mezcla de EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante FCC (0–15% de MeOH (10% de NH_4OH)/EtOAc) y mediante HPLC preparativa (X-puente C18 OBD 30x50 mm 5 μM 25–50% de MeCN/ H_2O (5 mM de NH_4OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (6,7 mg, 0,014 mmol).

LCMS: Tr: 2,06 min (Método LCMS 4); MS m/z 487,3.

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,66 (s, 1H), 6,91 (dd, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,71 (dd, $J = 8,9, 4,6$ Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (p, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,7, 7,3$ Hz, 1H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,84 – 2,78 (m, 2H), 2,55 (dd, $J = 13,0, 7,4$ Hz, 1H), 2,29 (m, 2H), 2,24 – 2,12 (m, 3H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,75 – 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 5X: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

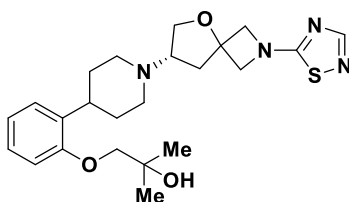


(S)-7-(4-(5-flúor-2-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)metoxi)fenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (Intermediario 7J, 74 mg, 0,19 mmol) se disolvió en una mezcla de TPGS-750-M acuoso al 2% (340 µL)/THF (40 µL) y se agregó 2-bromo-1,3,4-tiadiazol (31 mg, 0,19 mmol) seguido de fosfato tribásico de potasio (40 mg, 0,19 mmol) y la reacción se trató de forma similar al Ejemplo 5G. El residuo se purificó mediante FCC (0-7% de metanol/diclorometano) y luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50mm 5 µM 25-50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 mL/min) para proporcionar el compuesto del título (32 mg, 0,066 mmol).

LCMS: Tr: 2,12 min (Método LCMS 4); MS m/z 475,1 [M+H]⁺.

¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,80 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 3H), 4,20 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 4,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,98-3,91 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,53 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 2H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,46-2,38 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 4H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,63-1,51 (m, 2H).

Ejemplo 5Y: (S)-1-(2-(1-(2-(1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol

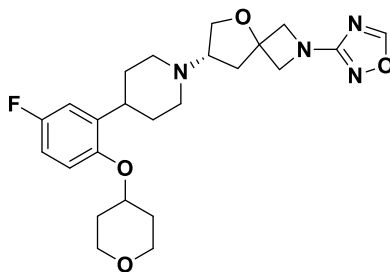


(S)-1-(2-(1-(5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)fenoxi)-2-metilpropan-2-ol (110 mg, 0,305 mmol) y 5-bromo-1,2,4-tiadiazol (0,076 g, 0,46 mmol) se disolvieron en 2-propanol (3,0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno, se concentró y se purificó dos veces mediante FCC (MeOH al 0-10% (NH₄OH al 1%)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 0,15 mmol).

LCMS: Tr: 2,02 min (Método LCMS 4); MS m/z 445,7 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 2H), 6,90 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,36 - 4,03 (m, 5H), 3,82 - 3,74 (m, 3H), 3,19 - 3,04 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,56 (dd, J = 13,1, 7,4 Hz, 1H), 2,32 - 2,11 (m, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 6A: (S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

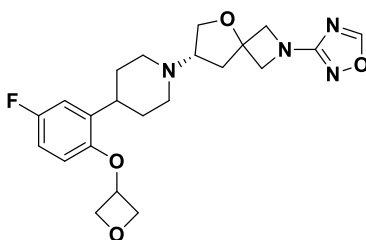


Bajo nitrógeno, (S)-7-(4-(5-flúor-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)piperidin-1-il)-N-hidroxi-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboximidamida (Intermediario 12B, 102 mg, 0,228 mmol) se disolvió en ortoformiato de dietil fenilo (2,3 ml) y se agregaron tamices moleculares de 4Å (1 g) seguido de ácido p-toluensulfónico monohidrato (131 mg, 0,684 mmol). La reacción se agitó a 80°C bajo nitrógeno durante la noche, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de celite, se enjuagó con DCM y luego se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0-10% de MeOH (10% de NH₄OH)/EtOAc), luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 µm columna 35-60% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (11,5 mg, 0,024 mmol).

LCMS: Tr: 2,24 min (Método LCMS 4); MS m/z 459,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,79 (s, 1H), 6,94 (td, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 2H), 6,89 – 6,79 (m, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 3H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 3,75 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,12 – 2,99 (m, 3H), 2,89 (d, 1H), 2,54 (dd, *J* = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 2,12 (dd, *J* = 13,0, 8,5 Hz, 1H), 2,06 – 1,98 (m, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,78 – 1,64 (m, 4H).

Ejemplo 6B: (S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



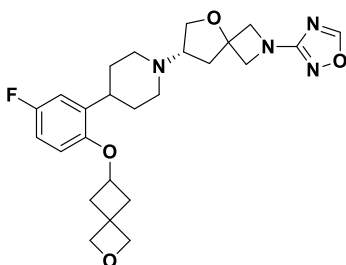
(S)-7-(4-(5-flúor-2-(oxetan-3-iloxi)fenil)piperidin-1-il)-N-hidroxi-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboximidamida (Intermediario 12C, 24,5 mg, 0,058 mmol) se disolvió en ortoformiato de dietil fenilo (0,8 ml) y se agregaron tamices moleculares de 4Å (0,24 g)

seguido de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (34 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a 50°C durante 5 horas y luego a 80°C durante 35 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un taco de celite, se enjuagó con DCM y luego se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–10% de MeOH (10% de NH₄OH)/EtOAc), luego mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 µm columna 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (5,0 mg, 0,012 mmol).

LCMS: Tr: 2,01 min (Método LCMS 4); MS *m/z* 431,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 9,7, 3,3 Hz, 1H), 6,83 (td, *J* = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,05 – 4,96 (m, 2H), 4,68 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 2H), 4,21 – 4,12 (m, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 3H), 3,76 (dd, *J* = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 3,16 – 3,00 (m, 3H), 2,91 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (dd, *J* = 12,9, 8,5 Hz, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,80 – 1,63 (m, 2H).

Ejemplo 6C: (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

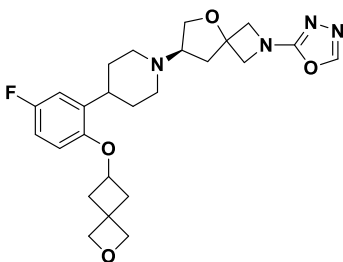


En un matraz de fondo redondo de 100 mL, (S)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-N-hidroxi-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboximidamida (Intermediario 12A, 119,4 mg, 0,259 mmol) se suspendió en ortoformiato de dietil fenilo (2,6 ml). A continuación, se agregaron tamices moleculares de 4Å (1 g) seguidos de ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (149 mg, 0,778 mmol). La reacción se agitó a 60°C bajo nitrógeno durante 17 horas y luego durante 5 horas a 80°C. La reacción se enfrió hasta TA y se filtró a través de un taco de celite y se enjuagó con DCM y luego se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (0–15% de MeOH (10% de NH₄OH)/EtOAc) y posteriormente mediante HPLC preparativa (X-bridge C18 OBD 30x50 mm 5 µm columna 25–50% de MeCN/H₂O (5 mM de NH₄OH) 75 ml min) para proporcionar el compuesto del título (29 mg, 0,063 mmol).

LCMS: Tr: 2,16 min (Método LCMS 4); MS m/z 471,3 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 9,7, 3,1 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 8,5, 3,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 2H), 4,11 – 3,97 (m, 3H), 3,75 (dd, J = 8,7, 7,4 Hz, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 2,53 (dd, J = 12,8, 7,4 Hz, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,12 (dd, J = 12,9, 8,5 Hz, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

Ejemplo 7A: (R)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano



Paso 1: 7-(4-(5-flúor-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

Clorhidrato de 4-flúor-2-(piperidin-4-il)fenol (véase el documento WO 2012/062752 para la síntesis, 511 mg, 2,205 mmol) se disolvió en MeOH (15 ml) y 7-oxo-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo (526 mg, 2,316 mmol), seguido de TEA (1,230 ml, 8,82 mmol) y cloruro de zinc (0,5 M en THF, 6,62 ml, 3,31 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 2 h. Después, la reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó cianoborohidruro de sodio (277 mg, 4,41 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. Después, la reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después, el crudo se purificó mediante FCC (0–8% de NH₃ 7 N en MeOH/32% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (950 mg, 2,197 mmol).

LCMS: Tr: 0,99 min (Método LCMS 2); MS m/z 407,3 [M+H]⁺.

Paso 2: 7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo

7-(4-(5-flúor-2-hidroxifenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo se disolvió en MeCN (15 ml) y se agregó carbonato de cesio (1432 mg, 4,39 mmol) seguido de bromuro de bencilo (0,276 ml, 2,307 mmol). La reacción se agitó a

TA durante 4 h y luego la reacción se filtró, se lavó con DCM y se concentró. Después, el crudo se purificó mediante FCC (0–6% de NH_3 7 N en MeOH/24% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el compuesto del título (986 mg, 1,985 mmol).

LCMS: Tr: 1,30 min (Método LCMS 2); MS m/z 497,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: 7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano-2-carboxilato de *terc*-butilo se disolvió en DCM (3 ml) y se agregó TFA (3,01 ml, 39,1 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h y luego se concentró y se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional (775 mg, 1,955 mmol).

LCMS: Tr: 2,32 min (Método LCMS 4); MS m/z 397,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: 7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano se disolvió en THF (10 ml) y se enfrió hasta 0°C. Luego se agregó 5-bromo-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo (519 mg, 2,349 mmol) seguido de DIPEA (0,82 mL, 4,70 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y luego la reacción se concentró y diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (8 ml) y se agregó LiOH (493 mg, 11,74 mmol) en agua (3 ml) y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se enfrió hasta -5°C y se agregó HCl 6 N (3,26 ml, 19,57 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. Se agregó carbonato de sodio a la reacción hasta que el pH fue > 12 y se concentró la reacción. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera y la capa de EtOAc se concentró y el residuo se purificó mediante FCC (0–5% de MeOH (1% de NH_3 7 N en MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (706 mg, 1,52 mmol).

LCMS: Tr: 1,10 min (Método LCMS 2); MS m/z 465,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5: 2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenol

7-(4-(2-(benciloxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano (706 mg, 1,52 mmol) se disolvió en MeOH (10 mL) y se agregó Pd-C al 10% (162 mg) y la reacción se agitó durante 16 h bajo un globo de hidrógeno. La reacción se

filtró y se concentró y el residuo se purificó mediante FCC (0–5% de MeOH (1% de NH₃ en MeOH)/DCM) para proporcionar el compuesto del título (385 mg, 1,018 mmol).

LCMS: Tr: 0,74 min (Método LCMS 2); MS m/z 375,3 [M+H]⁺.

Paso 6: (R)-7-(4-(2-((2-oxaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-5-fluorfenil)piperidin-1-il)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octano

A una solución de DMF (4 mL) de 2-(1-(2-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-oxa-2-azaspiro[3.4]octan-7-il)piperidin-4-il)-4-fluorfenol (230 mg, 0,614 mmol), se agregó 4-metilbencenosulfonato de 2-oxaspiro[3.3]heptan-6-ilo (Intermediario 5M, 181 mg, 0,676 mmol) y Cs₂CO₃ (400 mg, 1,229 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90°C durante 3 h y luego se diluyó el crudo con EtOAc, se lavó con agua y se concentró. Luego, el crudo se purificó mediante FCC (0–5% de MeOH (NH₃ 7 N en MeOH)/DCM) y luego mediante FCC (0–10% de NH₃ 7N en MeOH/40% de EtOAc/heptanos) para proporcionar el producto racémico (210 mg, 0,437 mmol). Parte de este material (156 mg, 0,331 mmol) se sometió a cromatografía SFC para separar los dos enantiómeros (Lux Celulosa-4 (21x250 mm, MeOH al 45% (NH₄OH 10 mM), 80 g/min) para proporcionar los dos enantiómeros. La comparación de los tiempos de retención de SFC del Ejemplo 2L (Tr: 3,41 min Lux-Celulosa-4 3 x 100 mm 3 µm, 5 → 55% MeOH con NH₄OH/CO₂ 10 mM, 2,5 mL/min) demostró que el pico posterior de la separación quiral (Tr: 3,43 min Lux-Celulosa-4 3 x 100 mm 3 µm, 5 → 55% de MeOH con 10 mM de NH₄OH/CO₂, 2,5 mL/min) es la misma estereoquímica que en el Ejemplo 2L. Con base en estos datos, el pico inicial de la separación quiral es el ejemplo del título (69 mg, 0,144 mmol).

SFC: Tr: 3,17 min; Lux-Celulosa-4 3 x 100 mm 3 µm, 5→55% de MeOH con 10 mM de NH₄OH/CO₂, 2.5 mL/min

LCMS: Tr: 1,99 min (Método LCMS 4); MS m/z 471,4 [M+H]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1H), 6,90 (dd, J = 9,8, 3,1 Hz, 1H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,53 (p, J = 6,5 Hz, 1H), 4,35 – 4,24 (m, 2H), 4,17 (q, J = 8,6 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 8,8, 6,9 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 3,00 – 2,85 (m, 2H), 2,85 – 2,76 (m, 2H), 2,54 (dd, J = 13,0, 7,4 Hz, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 5H), 1,80 (m, 2H), 1,68 (m, 2H).

2. Actividad biológica y selectividad 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 Ca^{++} causada por eventos de señalización mediados por el receptor. Los niveles de flujo de calcio intracelular fueron capturados por el indicador altamente sensible de Ca^{++} , 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

Las células CHO–K1 que expresan de forma estable el receptor CHRM4 clonado humano (células M4_CHO) se cultivaron y mantuvieron en un cultivo monocapa con F12/HAM (Life Technologies) complementado con suero bovino fetal al 10%, 1X Pen–Estrep y 0,4 mg/ml de Geneticina en una atmósfera humidificada (5% de CO_2) a 37°C. Los cultivos se hicieron crecer hasta una confluencia del 80–90% en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS y luego se elevaron con tripsina al 0,05% (Life Technologies). Las células se recolectaron en medio de crecimiento, luego se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se crioconservaron utilizando medio 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 forma estable en células HEK293 y se cultivaron y mantuvieron en un cultivo monocapa con DMEM/glucosa alta (Life Technologies) complementado con suero bovino fetal al 10%, 1X Pen–Estrep y 0,5 mg/ml de Geneticina en atmósfera humidificada (5% de CO_2) a 37°C. Los cultivos se hicieron crecer hasta una confluencia del 90% en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS y se elevaron con tripsina al 0,05% (Life Technologies). A continuación, las células se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se congelaron utilizando medio 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

Se cultivaron células CHO–K1 que expresan de manera estable el receptor CHRM2 clonado humano (células M2_CHO) y se mantuvieron en un cultivo monocapa con F12/HAM (Life Technologies) complementado con suero bovino fetal al 10%, 1X Pen–Estrep y 0,4 mg/ml

de Geneticina en atmósfera humidificada (5% de CO₂) a 37°C. Los cultivos se hicieron crecer hasta una confluencia del 80–90% en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS y se elevaron con tripsina al 0,05% (Life Technologies). A continuación, las células se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se congelaron utilizando medio 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 CHRM3 y CHRM5

Las 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) complementado con suero bovino fetal al 10%, 1X Pen–Estrep y 0,4 mg/ml de Geneticina en atmósfera humidificada (5% de CO₂) a 37°C. Los cultivos se hicieron crecer hasta una confluencia del 80–90% en matraces T150 (Corning) y se lavaron con 1X DPBS y se levantaron con tripsina al 0,05% (Life Technologies). A continuación, las células se centrifugaron (1K rpm, 3 minutos) y se congelaron utilizando medio 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 forma estable el receptor CHRM5 clonado humano (M5_CHO).

Ensayo de flujo CHRM4 Ca⁺⁺

Antes del día del ensayo, las células M4_CHO estables se descongelaron y se sembraron en placas tratadas con TC de fondo transparente de paredes negras de 384 pocillos (Greiner Cat # 781091) a 12K células/pocillo utilizando medio F12/HAM complementado con FBS al 10% (Life Technologies) y se mantuvo durante la noche en una atmósfera humidificada (5% de CO₂) a 37°C. Al día siguiente, las células se cargaron con 20 µL de colorante Ca⁺⁺ (BD Biosciences) utilizando Buffer de Carga (HBSS + Ca / + Mg, HEPES 20 mM, Probenecid 2,5 mM) y se volvieron a colocar en la incubadora celular durante un mínimo de 1 hora. Después de la incubación, el tinte se reemplazó con 45 µL de buffer de ensayo (HBSS –Ca/–Mg, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM) suplementado con ATP 20 µM (Sigma Aldrich) y se mantuvo a temperatura ambiente en la oscuridad durante 60 minutos antes de ejecutar en un generador de imágenes celular. Se utilizó FDSS 7000EX (Hamamatsu) para capturar trazas de Ca⁺⁺ durante un lapso de 3 minutos de células tratadas con una dosis de 11 puntos de compuesto por triplicado con el fin de generar curvas de respuesta a la dosis en modo agonista. Todos los compuestos se

diluyeron en serie en DMSO y luego se prepararon en buffer de ensayo para estudios de flujo de Ca^{++} . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenido de cada punto de datos y se utilizó una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El porcentaje de actividad (PA) se midió a EC_{100} de carbacol.

Ensayo de flujo de CHRM1 Ca^{++}

Antes del día del ensayo, las células HEK293 M1 estables se descongelaron y se sembraron en placas tratadas con TC de fondo transparente de pared negra de 384 pocillos (Greiner Cat # 781091) a 25K células/pocillo con DMEM/glucosa alta complementada con FBS al 10% (Hyclone) Pen–Estrep (Life Technologies) y se mantuvo durante la noche en una atmósfera humidificada (5% de CO_2) a 37°C. Al día siguiente, las células se cargaron con 20 μL de tinte Ca^{++} (BD Biosciences) utilizando Buffer de carga (HBSS + Ca^{++} Mg, HEPES 20 mM) y se volvieron a colocar en la incubadora de células durante un mínimo de 1 hora. El colorante se reemplazó con 45 μL de buffer de ensayo (HBSS – Ca^{++} –Mg, HEPES 20 mM) y se mantuvo a temperatura ambiente antes de ejecutar el generador de imágenes de células. Los compuestos se prepararon en buffer de ensayo y se agregaron 5 μL a las células. Se utilizó FDSS 7000EX (Hamamatsu) para adquirir trazas de Ca^{++} durante 3 minutos de células tratadas con dosis de 11 puntos por triplicado con el fin de generar curvas de respuesta a dosis en modo agonista. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO y luego se prepararon en buffer de ensayo para estudios de flujo de Ca^{++} . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenido de cada punto de datos y se utilizó una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El porcentaje de actividad (PA) se midió a EC_{100} de carbacol.

Ensayo de flujo de CHRM2 Ca^{++}

Antes del día del ensayo, las células M2 CHO estables se descongelaron y se colocaron en placas Greiner de 384 pocillos tratadas con TC a una densidad de 12K células/pocillo y se mantuvieron durante la noche en una atmósfera humidificada (5% de CO_2) a 37°C. Al día siguiente, las células se cargaron con colorante Ca^{++} (BD Biosciences) utilizando buffer de carga (HBSS + Ca^{++} +Mg, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM) y se volvieron a colocar 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 buffer de ensayo (HBSS – Ca^{++} –Mg, HEPES 20 mM,

probenecid 2,5 mM) suplementado con ATP 20 μ M (Sigma Aldrich) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 60 minutos antes de ejecutarlo en el generador de imágenes celular. Se utilizó FDSS 7000EX (Hamamatsu) para adquirir trazas de Ca^{++} de las células en respuesta al tratamiento del 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 y luego se prepararon en buffer de ensayo para estudios de flujo de Ca^{++} . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenido de cada punto de datos y se utilizó una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El porcentaje de actividad (PA) se midió a EC_{100} de carbacol.

Ensayo de flujo de CHRM3 y CHRM5 Ca^{++}

Antes del día del ensayo, las células M3_CHO o M5_CHO estables se descongelaron y se colocaron en placas Greiner tratadas con TC de 384 pocillos negros a 12K células/pocillo en F12/DMEM suplementado con FBS al 10% (Hyclone) y se mantuvieron durante la noche en una atmósfera humidificada (5% de CO_2) a 37°C. Al día siguiente, las células se cargaron con colorante Ca^{++} (BD Biosciences) utilizando buffer de carga (HBSS +Ca/+Mg, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM) y se volvieron a colocar en la incubadora de células durante un mínimo de 1 hora. Después de la incubación, el tinte se reemplazó con buffer de ensayo (HBSS –Ca/–Mg, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM) y se mantuvo a temperatura ambiente en la oscuridad antes de ejecutar en el generador de imágenes de células. Se utilizó FDSS 7000EX (Hamamatsu) para adquirir trazas de Ca^{++} de células tratadas con 11 puntos de respuesta a la dosis de compuestos por triplicado con el fin de generar curvas de respuesta a la dosis en modo agonista. Todos los compuestos se diluyeron en serie en DMSO y luego se prepararon en buffer de ensayo para estudios de flujo de Ca^{++} . Las curvas de respuesta a la dosis se generaron a partir del promedio de pocillos por triplicado obtenido de cada punto de datos y se utilizó una regresión no lineal del algoritmo de respuesta a la dosis de cuatro parámetros. El porcentaje de actividad (PA) se midió a EC_{100} de carbacol.

Si un Ejemplo se probó más de una vez en un ensayo, los valores siguientes representan la media geométrica de los resultados de cada experimento independiente.

Tabla 12: Resumen de la actividad biológica

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 1A	0,210	92	0,536	32	>25	0	0,008	82	>25	0
Ejemplo 1B	0,598	72	0,492	39	>25	0	0,010	84	>25	0
Ejemplo 1C	0,576	72	0,503	29	>25	0	0,036	78	>25	0
Ejemplo 1D	0,609	69	0,607	50	>25	0	0,021	80	>25	0
Ejemplo 1E	0,563	84	0,557	32	>25	0	0,027	78	>25	0
Ejemplo 1F	0,368	83	0,390	31	>25	0	0,030	78	>25	0
Ejemplo 1G	0,973	77	1,252	35	>25	0	0,031	84	>25	0
Ejemplo 1H	0,631	87	0,801	30	>25	0	0,034	77	>25	0
Ejemplo 1I	0,980	54	0,531	32	>25	0	0,035	69	>25	0
Ejemplo 1J	4,089	73	0,874	35	>25	0	0,086	79	>25	0
Ejemplo 1K	1,589	58	>25	0	>25	0	0,097	58	>25	0
Ejemplo 1L	1,323	75	>25	0	>25	0	0,099	74	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 1M	1,366	89	0,752	23	>25	0	0,094	79	>25	0
Ejemplo 1N	0,376	82	>25	0	>25	0	0,133	63	>25	0
Ejemplo 1O	1,347	69	0,611	36	>25	0	0,026	89	>25	0
Ejemplo 1P	0,439	76	1,086	51	>25	0	0,028	94	>25	0
Ejemplo 1Q	0,678	81	3,808	16	>25	0	0,052	79	>25	0
Ejemplo 1R	0,670	76	0,359	32	>25	0	0,041	77	>25	0
Ejemplo 1S	0,634	71	0,656	13	>25	0	0,079	68	>25	0
Ejemplo 1T	0,640	74	>25	0	>25	0	0,157	45	>25	0
Ejemplo 1U	0,961	75	>25	0	>25	0	0,090	73	>25	0
Ejemplo 1V	0,663	76	0,598	35	>25	0	0,035	83	>25	0
Ejemplo 1W	0,335	94	0,527	68	>25	0	0,012	89	13,82	20
Ejemplo 1X	1,226	99	2,483	25	>25	0	0,112	84	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 1Y	0,579	107	0,874	35	>25	0	0,112	86	>25	0
Ejemplo 2A	0,553	103	0,520	46	>25	0	0,024	79	>25	0
Ejemplo 2B	1,141	91	0,416	35	>25	0	0,025	71	>25	0
Ejemplo 2C	1,148	75	0,321	39	>25	0	0,094	72	>25	0
Ejemplo 2D	0,289	72	0,446	50	>25	0	0,020	72	>25	0
Ejemplo 2E	0,116	112	0,081	59	>25	0	0,001	85	1,67	23
Ejemplo 2F	0,061	103	0,113	67	>25	0	0,001	90	3,65	30
Ejemplo 2G	0,289	89	0,061	55	>25	0	0,003	86	>25	0
Ejemplo 2H	0,542	101	0,309	60	>25	0	0,006	88	>25	0
Ejemplo 2I	0,098	97	0,109	35	>25	0	0,012	77	>25	0
Ejemplo 2J	0,411	103	0,214	62	>25	0	0,012	90	>25	0
Ejemplo 2K	1,364	97	0,498	47	>25	0	0,018	82	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 2L	2,221	47	1,068	14	>25	0	0,050	81	>25	0
Ejemplo 2M	3,573	7	2,030	20	>25	0	0,145	58	>25	0
Ejemplo 2N	5,093	71	4,236	20	>25	0	0,289	65	>25	0
Ejemplo 2O	1,117	72	0,581	37	>25	0	0,051	86	>25	0
Ejemplo 2P	2,078	71	1,073	36	>25	0	0,085	75	>25	0
Ejemplo 2Q	2,020	80	1,159	26	>25	0	0,130	81	>25	0
Ejemplo 2R	0,848	56	0,259	42	>25	0	0,025	76	>25	0
Ejemplo 2S	5,408	53	2,185	29	>25	0	0,242	68	>25	0
Ejemplo 2T	0,063	89	0,041	44	>25	0	0,002	89	0,73	0
Ejemplo 2U	0,223	81	0,275	51	>25	0	0,012	86	>25	0
Ejemplo 2V	1,648	31	1,080	28	>25	0	0,094	75	>25	0
Ejemplo 2W	3,441	66	3,080	29	>25	0	0,087	70	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 2X	11,29	42	11,19	23	>25	0	1,781	40	>25	0
Ejemplo 2Y	10,79	51	3,327	35	>25	0	0,554	76	9,46	13
Ejemplo 2Z	5,064	11	0,760	24	>25	0	0,108	51	>25	0
Ejemplo 2AA	6,657	30	7,976	22	>25	0	0,210	16	>25	0
Ejemplo 2BB	7,000	65	4,845	27	>25	0	0,946	91	>25	0
Ejemplo 2CC	2,176	85	2,069	37	>25	0	0,168	79	>25	0
Ejemplo 2DD	1,118	67	6,757	23	>25	0	0,155	64	>25	0
Ejemplo 2EE	2,343	95	2,945	50	>25	0	0,086	74	>25	0
Ejemplo 2FF	0,264	70	0,312	28	>25	0	0,026	66	>25	0
Ejemplo 2GG	2,900	64	>25	0	>25	0	0,087	58	>25	0
Ejemplo 2HH	2,569	96	6,565	25	>25	0	0,124	85	>25	0
Ejemplo 2II	4,052	107	4,294	23	>25	0	0,124	81	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 3A	1,112	85	1,570	35	>25	0	0,083	91	>25	0
Ejemplo 3B	1,118	82	1,498	31	>25	0	0,069	86	>25	0
Ejemplo 3C	3,889	78	4,824	34	>25	0	0,184	85	>25	0
Ejemplo 3D	1,406	75	1,917	48	>25	0	0,063	84	>25	0
Ejemplo 3E	0,695	86	0,404	60	>25	0	0,028	86	>25	0
Ejemplo 3F	0,595	86	0,406	49	>25	0	0,023	80	>25	0
Ejemplo 3G	7,241	44	3,656	16	>25	0	0,185	82	>25	0
Ejemplo 3H	2,412	84	2,465	30	10,70	20	0,010	83,2	>25	0
Ejemplo 3I	3,307	76	3,857	32	>25	0	0,038	91,2	>25	0
Ejemplo 4A	0,234	84	0,432	21	>25	0	0,004	80	>25	0
Ejemplo 4B	0,424	117	>25	32	>25	0	0,004	77	>25	0
Ejemplo 4C	0,382	79	0,433	38	>25	0	0,007	80	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 4D	0,741	95	>25	17	>25	0	0,007	77	>25	0
Ejemplo 4E	0,979	75	>25	0	>25	0	0,012	81	>25	0
Ejemplo 4F	0,540	90	3,259	17	>25	0	0,015	80	>25	0
Ejemplo 4G	1,756	62	13,11	58	>25	0	0,017	68	>25	0
Ejemplo 4H	0,745	63	>25	20	>25	0	0,017	69	>25	0
Ejemplo 4I	0,227	82	>25	0	>25	0	0,019	73	>25	0
Ejemplo 4J	1,668	72	>25	0	>25	0	0,030	82	>25	0
Ejemplo 4K	0,444	60	>25	0	>25	0	0,025	66	>25	0
Ejemplo 4L	0,336	66	>25	0	>25	0	0,027	52	>25	0
Ejemplo 4M	2,806	49	>25	0	>25	0	0,086	82	>25	0
Ejemplo 4N	0,384	64	>25	0	>25	0	0,093	74	>25	0
Ejemplo 4O	0,364	63	12,68	31	>25	0	0,007	58	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 4P	0,334	89	10,47	28	>25	0	0,005	63	>25	0
Ejemplo 4Q	0,294	71	1,882	13	>25	0	0,011	60	>25	0
Ejemplo 4R	0,128	95	0,203	12	>25	0	0,003	70	>25	0
Ejemplo 4S	0,624	89	>25	31	>25	0	0,021	74	>25	0
Ejemplo 4T	0,909	63	17,67	43	>25	0	0,025	63	>25	0
Ejemplo 4U	2,239	55	15,16	38	>25	0	0,042	62	>25	0
Ejemplo 4V	1,992	72	10,69	14	>25	0	0,046	82	>25	0
Ejemplo 4W	1,094	74	5,161	21	>25	0	0,021	75	>25	0
Ejemplo 5A	0,630	70	>25	26	>25	0	0,074	60	>25	0
Ejemplo 5B	1,567	22	>25	0	>25	0	0,087	59	>25	0
Ejemplo 5C	1,601	60	>25	0	>25	0	0,110	66	>25	4
Ejemplo 5D	1,146	60	>25	0	>25	0	0,128	46	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 5E	2,579	29	>25	0	>25	0	0,345	39	13,02	0
Ejemplo 5F	0,011	106	0,073	51	11,77	15	<0,0004	90	2,53	35
Ejemplo 5G	0,311	88	0,657	35	>25	0	0,013	76	>25	0
Ejemplo 5H	0,432	67	0,443	40	>25	0	0,015	99	>25	0
Ejemplo 5I	0,775	69	0,545	43	>25	0	0,020	71	>25	0
Ejemplo 5J	1,201	6	4,746	46	>25	0	0,029	92	>25	0
Ejemplo 5K	0,434	96	0,453	32	>25	0	0,031	87	6,64	0
Ejemplo 5L	0,370	88	0,456	32	>25	0	0,038	79	>25	0
Ejemplo 5M	0,786	66	0,415	34	>25	0	0,058	73	>25	0
Ejemplo 5N	2,969	68	>25	38	>25	0	0,068	61	12,45	21
Ejemplo 5O	0,789	78	1,174	33	>25	0	0,071	74	>25	0
Ejemplo 5P	0,413	91	9,699	25	>25	0	0,086	58	>25	0

Ejemplo	M1 FDSS EC50 (μM)	M1 FDSS PA %	M2 FDSS EC50 (μM)	M2 FDSS PA %	M3 FDSS EC50 (μM)	M3 FDSS PA %	M4 FDSS EC50 (μM)	M4 FDSS PA %	M5 FDSS EC50 (μM)	M5 FDSS PA %
Ejemplo 5Q	0,864	86	>25	0	>25	0	0,092	83	>25	0
Ejemplo 5R	0,904	52	1,236	18	>25	0	0,096	73	>25	0
Ejemplo 5S	0,761	87	4,598	23	>25	0	0,197	69	>25	0
Ejemplo 5T	1,789	57	19,99	35	>25	0	0,208	61	>25	0
Ejemplo 5U	2,445	75	0,483	17	>25	0	0,238	67	>25	0
Ejemplo 5V	0,786	79	>25	0	>25	0	0,250	40	>25	0
Ejemplo 5W	3,591	68	20,70	30	>25	0	0,104	85	>25	0
Ejemplo 5X	2,343	75	1,417	43	>25	0	0,058	71	>25	0
Ejemplo 5Y	1,989	47	>25	0	>25	0	0,109	64	>25	0
Ejemplo 6A	0,887	53	0,623	18	>25	0	0,012	74	>25	0
Ejemplo 6B	0,490	88	0,390	38	>25	0	0,008	79	>25	0
Ejemplo 6C	2,420	65	1,505	18	>25	0	0,044	74	>25	0

Ejemplo	M1	M1	M2	M2	M3	M3	M4	M4	M5	M5
	FDSS	FDSS	FDSS	FDSS	FDSS	FDSS	FDSS	FDSS	FDSS	FDSS
	EC50	PA	EC50	PA	EC50	PA	EC50	PA	EC50	PA
	(μ M)	%	(μ M)	%	(μ M)	%	(μ M)	%	(μ M)	%
Ejemplo 7A	>25	0	>25	0	>25	0	1,41	42	>25	0

Prueba de 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 ensayo sobre la hiperactividad en ratones inducida por el estimulante d-anfetamina. Los antipsicóticos muscarínicos clínicamente eficaces tales como la xanomelina son activos en este ensayo y, por lo tanto, se consideran apropiados como prueba para nuevos agonistas de M4. Los estudios descritos en este informe se realizaron de una manera aprobada por el Comité de Uso y Cuidado de Animales de Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc. Los grupos de tratamiento se asignaron al azar y se compensaron por cámara y corrida. La actividad locomotora se evaluó en una configuración de campo abierto (40 cm x 40 cm). Cada cámara está encerrada detrás de cortinas que bloquean la luz e 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 colocarlos en la cámara para la fase de habituación (minutos 1–30). Después de la fase de habituación, se administró a los ratones d-anfetamina (2,0 mg/kg) o solución salina (IP), así como Xanomeline como control positivo (1,0 mg/kg, SC) si no habían recibido 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 mediante 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 fueron devueltos a su jaula de origen y ubicación de alojamiento después de la conclusión de la prueba.

Análisis de los datos

Todos los análisis estadísticos se realizaron 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 unidireccional. Una prueba t que comparó AUC30–150 del grupo inyectado con vehículo de d–anfetamina con el grupo inyectado con vehículo–vehículo determinó si la d–anfetamina producía una estimulación eficaz 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 d–anfetamina–vehículo 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 realizan en la primera mitad (minutos 31 a 90). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Los datos para el Ejemplo 1A y el Ejemplo 2L se muestran en la Figura 1. Los datos para el Ejemplo 3C y el Ejemplo 3D se muestran en la Figura 2. Los datos para el Ejemplo 4A y el Ejemplo 5G se muestran en la Figura 3.

En conjunto, los datos experimentales presentados en el presente documento indican que los compuestos descritos son agonistas del receptor M4 potentes y altamente selectivos (véase la Tabla 12) y son efectivos *in vivo* como lo indica su eficacia para reducir la hiperactividad inducida por el estimulante d–anfetamina en ratones en una manera dependiente de la dosis (véase Fig. 1–3).