



MD/EP 3788043 T2 2025.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3788043 (13) T2

(51) Int. Cl.:C07D 413/14 (2006.01.01)
C07D 413/04 (2006.01.01)
C07D 417/04 (2006.01.01)
C07D 417/14 (2006.01.01)
A61P 25/00 (2006.01.01)
A61K 31/438 (2006.01.01)
C07D 401/04 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
C07D 471/08 (2006.01.01)
C07D 487/04 (2006.01.01)
C07D 513/04 (2006.01.01)
A61K 31/439 (2006.01.01)
A61K 31/444 (2006.01.01)
A61K 31/501 (2006.01.01)
A61K 31/506 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2021 0207 (22) Data de depozit: 2019.04.29 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european:19722488.4, 2019.04.29 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3788043, 2021.03.10 (31) Numărul cererii prioritare: 201862665091 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2018.05.01 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2025, 2025.03.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 45/2024, 2024.11.06 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 03/2021, 2021.03.31
(71) Solicitant: MERCK SHARP & DOHME LLC, US (72) Inventatori: CROWLEY Brendan M., US; CAMPBELL Brian T., US; CHOBANIAN Harry R., US; FELLs James I., US; GUIADEEN Deodial G., US; GRESHOCK Thomas J., US; LEAVITT Kenneth J., US; RADA Vanessa L., US; BELL Ian M., US (73) Titular: MERCK SHARP & DOHME LLC, US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

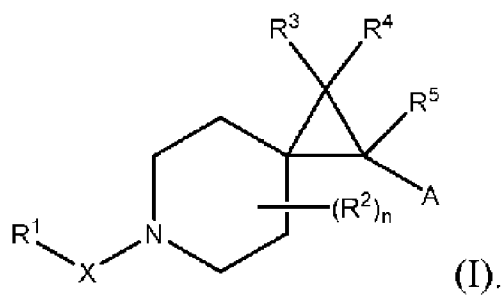
(54) Modulatori alosterici spiropiperidinici ai receptorului nicotinic de acetilcolină

MD/EP 3788043 T2 2025.03.31

(57) Rezumat:

Prezenta dezvăluire se referă la compuși care sunt utili ca modulatori ai 7 nAChR, compoziții care cuprind acești compuși, și utilizarea unor astfel de compuși pentru prevenția, tratarea și ameliorarea bolilor, în particular a tulburărilor sistemului nervos central, precum deprecierea cognitivă în boala Alzheimer, boala Parkinson și schizofrenie.

Revendicări: 46



Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****DOMENIUL INVENȚIEI**

Prezenta dezvăluire se referă la compuși care sunt utili ca modulatori ai $\alpha 7$ nAChR, la compoziții care cuprind astfel de compuși, și la utilizarea unor astfel de compuși pentru prevenirea, tratarea sau ameliorarea bolii, în special, tulburări ale sistemului nervos central, cum ar fi deteriorări cognitive în boala Alzheimer, boala Parkinson și schizofrenie.

CONTEXTUL INVENȚIEI

$\alpha 7$ nAChR este un canal ionic dependent de ligand cu desensibilizare rapidă, care are permeabilitate ridicată la Ca^{2+} . În creierul uman, $\alpha 7$ nAChR-urile sunt puternic exprimate în cortex și hipocamp, regiuni asociate cu cogniția, vezi, de exemplu, Breese și colab. J. Comp. Neurol. (1997) 387:385-398. În neuroni, $\alpha 7$ nAChR-urile sunt situate, atât în structuri pre-sinaptice, cât și post-sinaptice, unde activarea receptorului poate modula eliberarea de neurotransmițător, excitabilitatea neuronală și semnalizarea intracelulară, vezi, de exemplu, Frazier și colab. J. Neurosci. (1998) 18:1187-1195.

Deteriorările cognitive sunt predominante în multe boli neurologice și psihiatrice, incluzând boala Alzheimer (AD), schizofrenia și boala Parkinson, iar disfuncția semnalizării colinergice contribuie la deteriorările cognitive în aceste boli, vezi, de exemplu, Francis și colab. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (1999) 66:137-147. De exemplu, o caracteristică principală a patogenezei în AD este pierderea neuronilor colinergici din nucleii bazali ai proencefalului, în timp ce creșterea transmiterii colinergice prin inhibarea acetilcolin esterazei este standardul de îngrijire pentru simptomele cognitive ale AD. Mai specific pentru $\alpha 7$ nAChR, a fost demonstrat recent că enceniclina, un agonist parțial al $\alpha 7$ nAChR, îmbunătățește cogniția în boala Alzheimer, vezi, de exemplu, Moebius H și colab., a 67-a Întâlnire Anuală. Am. Acad. Neurol. (AAN) 2015, Abst P7.100. Dovezile care implică $\alpha 7$ nAChR în etiologia schizofreniei provin din studiile care demonstrează o expresie redusă a $\alpha 7$ nAChR neuronal în creierul pacienților schizofrenici și din observația că schizofrenicii fumează frecvent, despre care se crede că este o formă de auto-medicație. În plus, variantele din regiunea promotoare a genei care codifică $\alpha 7$ nAChR, CHRNA7, care influențează expresia proteinei $\alpha 7$ nAChR, sunt asociate cu simptome de schizofrenie, vezi, de exemplu, Sinkus și colab. Neuropharmacology (2015) 96:274-288. Mai mult, acumularea de dovezi din studii clinice a indicat că activarea $\alpha 7$ nAChR cu agonști poate avea efecte benefice asupra cogniției, vezi, de exemplu, Keefe și colab. Neuropsychopharmacology (2015) 40:3053-3060 și Bertrand și colab. Pharmacology Reviews (2015) 67:1025-1073. Prin urmare, țintirea $\alpha 7$ nAChR reprezintă o strategie terapeutică pentru tratamentul deteriorărilor cognitive asociate cu diverse tulburări cognitive. WO 2017/165256 dezvăluie alți compuși care ținesc $\alpha 7$ nAChR.

Boala Parkinson (PD) este o boală neurodegenerativă caracterizată prin deficite progresive ale funcției motorii, cum ar fi tremor, bradikinezie, rigiditate și deteriorarea reflexului postural. Principala constatare patologică asociată cu boala este degenerarea neuronilor dopaminergici din substanța neagră, ceea ce are ca rezultat pierderea tonusului dopaminergic la nivelul striatului. L-DOPA este tratamentul standard actual pentru simptomele motorii în PD. Cu toate acestea, tratamentul cronic cu L-DOPA la pacienți cu PD induce, de asemenea, dischinezie, un efect secundar al terapiei cu L-DOPA. Noi linii de dovezi indică faptul că activarea $\alpha 7$ nAChR atenuează în mod acut dischinezia la mai multe modele animale, vezi, de exemplu, Zhang și colab. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2014) 351:25-32. În plus, dovezile acumulate arată că tratamentul prealabil cu agonști de $\alpha 7$ nAChR poate proteja împotriva neurodegenerării neuronilor nigrostriatali, ceea ce sugerează că activarea $\alpha 7$ poate avea și proprietăți de modificare a bolii, vezi, de exemplu, Suzuki și colab. J. Neurosci. Res. (2013) 91:462-471. În general, $\alpha 7$ nAChR este o țintă atractivă, atât pentru ameliorarea progresiei bolii, cât și pentru gestionarea dischineziei.

În plus față de exprimarea sa în sistemul nervos central, $\alpha 7$ nAChR este exprimat pe scară largă în celule imunitare periferice, incluzând macrofage, monocite, celule dendritice și celule B și T, vezi, de exemplu, Rosas-Ballina și colab. Science (2011) 334:98-101. Activarea $\alpha 7$ nAChR-urilor periferice este critică pentru inhibarea eliberării de citokine proinflamatorii prin calea colinergică antiinflamatorie, vezi, de exemplu, Wang și colab. Nature (2003) 421:384-388. Prin urmare, $\alpha 7$ nAChR este o posibilă țintă pentru mai multe boli inflamatorii, cum ar fi artrita reumatoidă și ateroscleroză, vezi, de exemplu, WJ de Jonge și colab. British J. Pharmacol. (2007) 151:915-929.

În ultimii ani, modulatori alosterici pozitivi (PAM) selectivi de $\alpha 7$ au fost propuși ca o abordare terapeutică pentru tratarea deteriorărilor cognitive în AD, PD și schizofrenie, precum și în dischinezie și inflamație induse de L-DOPA. Spre deosebire de agonștii de $\alpha 7$ care activează canalul, indiferent de

agonistul endogen, PAM-urile cresc potența agonistului endogen fără să perturbe integritatea temporală și spațială a neurotransmisiei. Există două clase de PAM-uri $\alpha 7$, tip I și tip II, care diferă pe baza proprietăților funcționale ale modulării. PAM-urile de tip I (de ex., NS1738, vezi, de exemplu, Timmermann și colab. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2007) 323:294-307) afectează predominant curentul de vârf cu efect redus sau cu

5 niciun efect asupra desensibilizării receptorului, în timp ce PAM-urile de tip II (de ex., PNU120596, vezi, de exemplu, Hurst și colab. J. Neurosci. (2005) 25:4396-4405) întârzie semnificativ desensibilizarea receptorului. În plus, PAM-urile $\alpha 7$ nAChR pot avea o selectivitate îmbunătățită față de țintele canalului înrudit, probabil prin legarea la regiuni neconservate ale receptorului.

Prezenta invenție este îndreptată către o nouă clasă de compuși care prezintă modulare alosterică pozitivă a $\alpha 7$ nAChR.

10

EXPUNERE PE SCURT A INVENȚIEI

Referirile la metode de tratament din paragrafele ulterioare ale acestei descrieri trebuie interpretate ca referiri la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă de tratament al corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnosticare).

15

Prezenta dezvăluire se referă la compuși cu formula II și la săruri acceptabile farmaceutic ale acestora, așa cum este prezentat în revendicările anexate. Acești compuși pot fi utili, fie ca compuși, fie ca sărurile lor acceptabile farmaceutic (dacă este cazul), în modularea $\alpha 7$ nAChR, prevenirea, tratamentul sau ameliorarea bolii, în special, tulburări ale sistemului nervos central, cum ar fi deteriorări cognitive în boala Alzheimer, boala Parkinson și schizofrenie, și/sau ca ingrediente în compoziție farmaceutică. Ca

20 ingrediente în compoziție farmaceutică, acești compuși și sărurile lor pot fi agentul terapeutic activ principal și, atunci când este cazul, pot fi combinați cu alți agenți terapeutici incluzând, dar fără limitare la, inhibitori de acetilcolinesterază, antagoniști ai receptorului de NMDA, inhibitori de beta-secretază, agoniști de M4 mAChR sau PAM-uri, antagoniști de mGluR2 sau NAM-uri sau PAM-uri, antagoniști de 5-HT₆, antagoniști ai receptorului histaminici H₃, inhibitori de PDE4, inhibitori de PDE9, inhibitori de HDAC6, antipsihotice, inhibitori de MAO-B și levodopa.

25

Prezenta invenție include, de asemenea, compoziții farmaceutice care conțin un compus din prezenta invenție și metode de preparare a unor astfel de compoziții farmaceutice. Prezenta invenție include în plus metode de prevenire, tratare sau ameliorare a deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson și cu schizofrenia.

30

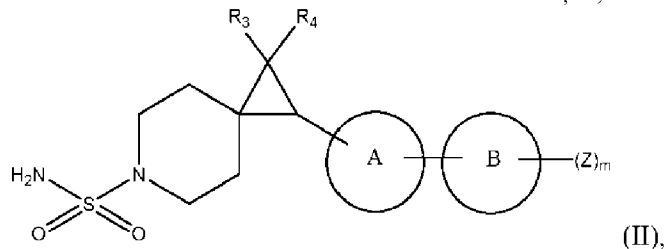
Alte variante de realizare, aspecte și caracteristici ale prezentei invenții, fie sunt descrise în continuare, fie vor fi evidente din descrierea, exemplele și revendicările anexate care urmează.

DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

35

Prezenta invenție include compuși cu formula II și săruri acceptabile farmaceutic ale acestora. Compuși cu formula II sunt modulatori alosterici pozitivi ai $\alpha 7$ nAChR.

Într-o variantă de realizare a invenției, compusul din invenție are formula (II):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care;

m este 0, 1, 2 sau 3;

Z este selectat, în mod independent, dintre F, Cl, Br, metil, metoxi, etil, etoxi, propil, --CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, și ciclopropil;

45 Inelul A este oxadiazolil, oxazolil, izoxazolil, tiadiazolil, izotiazolil, tiazolil, pirazolil sau imidazolil;

Inelul B este ciclohexil, fenil, pirazolil, piridinil sau izoxazolil;

R³ este H, F sau (C₁-C₄)alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu unu sau mai mulți halogeni; și

50 R⁴ este H, F sau (C₁-C₄)alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu unu sau mai mulți halogeni.

Într-o variantă de realizare a invenției, compusul din invenție are formula (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care;

m este 0, 1 sau 2;

Z este selectat, în mod independent, dintre F, Cl, Br, metil, metoxi, etil, etoxi, propil, -CH₂OH,

5 -CH₂CH₂OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂CF₃ și ciclopropil;

Inelul A este oxadiazolil, oxazolil, izoxazolil, sau tiazolil;

Inelul B este fenil, pirazolil, piridinil, sau izoxazolil; și

Ambii R³ și R⁴ sunt H, sau ambii R³ și R⁴ sunt F.

10 Invenția se referă, de asemenea, la un compus sau la o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, selectat dintre următorii compuși exemplificați:

(1R)-1- f 5-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(2,5-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă; 4,4-Difluor-1- f 3-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-

15 6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer C;

1-[3-(3-(Difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer E;

(1R)-1- f 3-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

20 (1R)-1- f 2-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

25 (2R)-2-[5-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[3-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

30 (2R)-1,1-Difluor-2-{3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[2-(Difluorometoxi)-5-metilpiridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

35 (2R)-1,1-Difluor-2- f 5-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{1-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

40 (2S)-2-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-{5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-[5-(1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

45 (1R)-1-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-{2-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

50 (1R)-1-[5-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

55 (2R)-2-{5-[1-Ciclopropil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(2-Ciclopropil-5-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[2-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

- (1R)-1-[5-(2-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[5-(2,5-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-{2-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]-1,3-oxazol-4-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 5 1,1-Difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 10 (1R)-1-[3-(5-Clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{3-[5-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 15 (1R)-1-{3-[3-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[3-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 20 2-[3-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[3-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[3-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 25 (2R)-2-(3-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-[3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-{3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 30 (2R)-2-{3-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[3-(1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{3-[5-Ciclopropil-3-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 35 1-[3-(5-Clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă; (2R)-2-[3-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-{3-[3-Ciclopropil-5-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 40 (2R)-2-{3-[5-Ciclopropil-3-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 1,1-Diclor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 45 (1R)-1-[5-(5-Clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[2-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[4-(Trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[5-Brom-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 50 (1R)-1-{5-[4-Clor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-(5-Fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[2-(Difluorometoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 55 (1R)-1-{5-[4-Clor-2-(difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[3-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[2-Fluor-6-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

- (1R)-1-[5-(4-Metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 5 (1R)-1-[5-[2-(Trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(2,4-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 10 (1R)-1-[5-[2-(Trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[5-Fluor-2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[5-Clor-2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 15 (1R)-1-[5-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(2,4,5-Trimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[5-(2-Ciclopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 20 (1R)-1-[5-(5-Fluor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(2-Metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(3-Metilciclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 25 (1R)-1-[5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[3-Metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 30 (1R)-1-[5-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[4-(Trifluorometil)-1,3-oxazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 35 (1R)-1-[5-(4-Etil-1,3-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 40 (1R)-1-[5-(4,5-Dimetilizoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[3-(Trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 45 (1R)-1-[5-[2-(1H-Imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[5-[2-(Ciclopropiloxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 50 (2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[5-(3-Ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 55 (2R)-1,1-Difluor-2-[5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

- (2R)-1,1-Difluor-2-{5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (2R)-2-{5-[1-Ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 5 (2R)-2-{5-[1-Ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-[5-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(4H-pirazolo[1,5-c][1,3]tiazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 10 (2R)-2-{5-[1-Ciclopropil-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (2R)-2-{5-[3-Ciclopropil-5-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 15 (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[2-(Trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 20 (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[2-Metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 25 (1R)-1-{5-[1-(Propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 30 (1R)-1-[5-(1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (2R)-1,1-Difluor-2-{5-[3-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 35 (1R)-1-(5-{3-[5-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[2-(Pirimidin-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[2-(1H-Pirazol-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 40 (1R)-1-{5-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 45 (1R)-1-[5-(2,5-Difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-[5-(5-Fluor-2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 50 (1R)-1-[5-(2-Metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-{5-[3-(Difluorometoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- 55 (1R)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (1R)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
- (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-(4-Fenil-1,3-oxazol-2-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[2-(3-ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[1-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 5 (2R)-2-[2-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-{3-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]izoxazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 10 (2R)-2-(3'-Ciclopropil-3,4'-biizoxazol-5-il)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-[4-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1S)-1-[3-(5-Clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 15 (2S)-1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2S)-2-(3-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2S)-1,1-Difluor-2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2S)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 20 (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 4,4-Difluor-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 1-Fluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 25 1-{3-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 2-{3-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-dimetil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă; and
 1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]izotiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă.

Alte variante de realizare a prezentei invenții includ următoarele:

(a) O compoziție farmaceutică care cuprinde un compus cu formula II și un purtător acceptabil farmaceutic.

(b) Compoziția farmaceutică de la (a), care cuprinde în plus un al doilea agent terapeutic selectat din grupul constând din inhibitori de acetilcolinesterază, cum ar fi donepezil, rivastigmină și galantamina; antagoniști ai receptorului de NMDA, cum ar fi memantină; inhibitori de beta-secretază, cum ar fi verubecestat, și AZD3293; agonști de M4 mAChR sau PAM-uri; antagoniști de mGluR2 sau NAM-uri sau PAM-uri; antagoniști de 5-HT6, cum ar fi idalopirdină, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 și SYN-120; antagoniști ai receptorului histaminic H3, cum ar fi S38093; inhibitori de PDE4, cum ar fi HT0712; inhibitori de PDE9, cum ar fi BI40936; inhibitori de HDAC6; antipsihotice; inhibitori de LRRK2; inhibitori de MAO-B; și levodopa.

(c) Compoziția farmaceutică de la (b), în care cel de-al doilea agent terapeutic este un antipsihotic selectat din grupul constând din clozapină, olanzapină, risperidonă, aripiprazol, quetiapină, haloperidol, loxapină, tioridazină, molindonă, tiotixenă, flufenazină, mesoridazină, trifluoridazină, clorpromazină și perfenazină.

(d) O combinație farmaceutică care este (i) un compus cu formula II și (ii) un al doilea agent terapeutic selectat din grupul constând din inhibitori de acetilcolinesterază, cum ar fi donepezil, rivastigmină, și galantamină; antagoniști ai receptorului de NMDA, cum ar fi memantină; inhibitori de beta-secretază, cum ar fi verubecestat, și AZD3293; agonști de M4 mAChR sau PAM; antagoniști de mGluR2 sau NAM-uri sau PAM-uri; antagoniști de 5-HT6, cum ar fi idalopirdină, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 și SYN-120; antagoniști ai receptorului histaminic H3, cum ar fi S38093; inhibitori de PDE4, cum ar fi HT0712; inhibitori de PDE9, cum ar fi BI40936; inhibitori de HDAC6; antipsihotice; inhibitori de LRRK2; inhibitori de MAO-B; și levodopa, în care compusul cu formula II și cel de-al doilea agent terapeutic sunt folosiți fiecare într-o cantitate care face combinația eficientă pentru tratarea deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson, sau cu schizofrenia.

(e) Combinația de la (d), în care cel de-al doilea agent terapeutic este un antipsihotic selectat din grupul constând din clozapină, olanzapină, risperidonă, aripiprazol, quetiapină, haloperidol, loxapină, tioridazină, molindonă, tiotixenă, flufenazină, mesoridazină, trifluoperazină, clorpromazină, și perfenazină.

5 (f) O utilizare a unui compus cu formula II pentru prepararea unui medicament pentru modularea activității $\alpha 7$ nAChR la un subiect care are nevoie de acesta.

(g) O utilizare a unui compus cu formula II pentru prepararea unui medicament pentru tratarea deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson și cu schizofrenia la un subiect care are nevoie de acesta.

10 (h) O metodă de tratare a deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson și cu schizofrenia, și/sau de reducere a probabilității sau severității simptomelor deficiențelor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson și cu schizofrenia la un subiect care are nevoie de acestea, care cuprinde administrarea subiectului a unei cantități eficiente dintr-un compus cu formula II.

15 (i) Metoda de la (h), în care compusul cu formula II este administrat în combinație cu o cantitate eficientă de cel puțin un al doilea agent terapeutic selectat din grupul constând din inhibitori de acetilcolinesterază, cum ar fi donepezil, rivastigmină și galantamină; antagoniști ai receptorului de NMDA, cum ar fi memantină; inhibitori de beta-secretază, cum ar fi verubecestat și AZD3293; agoniști de M4 mAChR sau PAM; antagoniști de mGluR2 sau NAM-uri sau PAM-uri; antagoniști de 5-HT₆, cum ar fi idalopirdină, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 și SYN-120; antagoniști ai receptorului histaminic H₃, cum ar fi S38093; inhibitori de PDE4, cum ar fi HT0712; inhibitori de PDE9, cum ar fi BI40936; inhibitori de HDAC6; antipsihotice; inhibitori de LRRK2; inhibitori de MAO-B; și levodopa.

(j) Metoda de la (i), în care cel de-al doilea agent terapeutic este un antipsihotic selectat din grupul constând din clozapină, olanzapină, risperidonă, aripiprazol, quetiapină, haloperidol, loxapină, tioridazină, molindonă, tiotixenă, flufenazină, mesoridazină, trifluoperazină, clorpromazină, și perfenazină.

25 (k) O metodă de modulare a activității $\alpha 7$ nAChR la un subiect care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea la subiect a compoziției farmaceutice de la (a), (b), sau (c) sau a combinației de la (d) sau (e).

30 (l) O metodă de tratare a deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson și cu schizofrenia, și/sau de reducere a probabilității sau severității simptomelor deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson și cu schizofrenia la un subiect care are nevoie de aceasta, care cuprinde administrarea la subiect a compoziției farmaceutice de la (a), (b), sau (c) sau a combinației de la (d) sau (e).

În variantele de realizare a compuşilor și sărurilor furnizate mai sus, trebuie să se înțeleagă că fiecare variantă de realizare poate fi combinată cu una sau mai multe alte variante de realizare, în măsura în care o astfel de combinație furnizează un compus sau sare stabilă și este în concordanță cu descrierea din
35 variantele de realizare. În plus, trebuie să se înțeleagă că variantele de realizare a compozițiilor și metodele furnizate de la (a) până la (l) de mai sus includ toate variantele de realizare a compuşilor și/sau a sărurilor, incluzând astfel de variante de realizare care rezultă din combinații de variante de realizare.

40 Variante suplimentare de realizare a invenției includ compozițiile farmaceutice, combinațiile, utilizările și metodele prezentate de la (a) până la (l) de mai sus, în care compusul din prezenta invenție utilizat în aceasta este un compus din una dintre variantele de realizare, aspectele, clasele, sub-clasele, sau cu caracteristicile compuşilor descriși mai sus. În toate aceste variante de realizare, compusul poate fi utilizat, în mod opțional, sub formă de sare sau hidrat acceptabil farmaceutic, după caz.

Prezenta invenție include, de asemenea, un compus din prezenta invenție pentru utilizarea (i) în, (ii) ca medicament pentru, sau (iii) pentru prepararea unui medicament pentru: (a) prevenirea sau tratarea
45 deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson, cu schizofrenia, și a dischineziei indusă de L-DOPA, sau (b) tratarea deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson, cu schizofrenia, și a dischineziei indusă de L-DOPA, și/sau reducerea probabilității sau severității simptomelor deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson, cu schizofrenia, și ale dischineziei indusă de L-DOPA sau (c) utilizarea în medicină. În aceste utilizări,
50 compuşii din prezenta invenție pot fi utilizați, în mod opțional, în combinație cu unu sau mai mulți agenți terapeutici secunzi selectați dintre inhibitori de acetilcolinesterază, cum ar fi donepezil, rivastigmină și galantamină; antagoniști ai receptorului de NMDA, cum ar fi memantină; inhibitori de beta-secretază, cum ar fi verubecestat și AZD3293; agoniști de M4 mAChR sau PAM; antagoniști de mGluR2 sau NAM-uri sau PAM-uri; antagoniști de 5-HT₆, cum ar fi idalopirdină, RVT-101, AVN-101, AVN322, SUVN-502 și
55 SYN-120; antagoniști ai receptorului histaminic H₃, cum ar fi S38093; inhibitori de PDE4, cum ar fi HT0712; inhibitori de PDE9, cum ar fi BI40936; inhibitori de HDAC6; antipsihotice; inhibitori de LRRK2; inhibitori de MAO-B; și levodopa.

Denumiri chimice, denumiri comune, și structuri chimice pot fi folosite în mod interschimbabil pentru a descrie aceeași structură. Dacă se face referire la un compus chimic folosind, atât o structură

chimică, cât și o denumire chimică, și există o ambiguitate între structură și denumire, se înțelege că structura prevalează.

Așa cum este utilizat aici, termenul "inel heteroaril cu 5 membri" se referă la un inel cu 5 membri stabil nesaturat, care conține de la 1 până la 4 heteroatomi selectați din grupul constând din O, N și S. Un inel heteroaril cu 5 membri, în sfera de întindere dată de această definiție, include, dar nu se limitează la: furanil, imidazolil, izotiazolil, izoxazolil, oxadiazolil, oxazolil, pirazolil, pirolil, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, și triazolil.

Într-o altă variantă de realizare, "ciclul heteroaril cu 5 membri" este furanil, imidazolil, izotiazolil, izoxazolil, oxadiazolil, oxazolil, pirazolil, pirolil, tetrazolil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, și triazolil.

Așa cum este utilizat aici, termenul "administrare" și variante ale acestuia (de ex., "administrarea" unui compus) cu referire la un compus din invenție înseamnă furnizarea compusului la individul care are nevoie de tratament. Atunci când un compus din invenție este furnizat în combinație cu unu sau mai mulți alți agenți activi (de ex., inhibitori de colinesterază, cum ar fi donepezil, rivastigmină și galantamină), „administrarea” și variantele sale sunt înțelese că includ fiecare administrare concomitentă și succesivă a compusului sau sării și a altor agenți.

Termenul "alchenil" se referă la un radical de hidrocarbură liniar sau ramificat care conține de la 2 până la 12 atomi de carbon, și cel puțin o legătură dublă carbon la carbon. Pot fi prezente până la patru legături duble carbon-carbon. Astfel, „C₂-C₆ alchenil” înseamnă un radical alchenil care are de la 2 până la 6 atomi de carbon. Astfel, "C₂-C₄ alchenil" înseamnă un radical alchenil care are de la 2 până la 4 atomi de carbon. Grupările alchenil includ etenil, propenil, butenil, 3-metilbutenil și așa mai departe. Într-o variantă de realizare, o grupare alchenil este liniară. Într-o altă variantă de realizare, o grupare alchenil este ramificată.

Termenul "alchil" se referă la o grupare de hidrocarbură alifatică care are unul dintre atomii săi de hidrogen înlocuit cu o legătură. O grupare alchil poate fi liniară sau ramificată. O grupare alchil conține de la 1 până la 8 atomi de carbon [(C₁-C₈)alchil] sau de la 1 până la 6 atomi de carbon [(C₁-C₆)alchil] sau de la 1 până la 4 atomi de carbon [(C₁-C₄)alchil]. Exemple nelimitative de grupări alchil includ metil (Me), etil, n-propil, izopropil, n-butil, sec-butil, izobutil și terț-butil. Într-o variantă de realizare, o grupare alchil este liniară. Într-o altă variantă de realizare, o grupare alchil este ramificată.

Atunci când „alchil” este substituit, „alchil” menționat include alchil, O-alchil, S-alchil și (C=O)-alchil.

Termenul "alchinil" se referă la un radical de hidrocarbură liniar sau ramificat care conține de la 2 până la 12 atomi de carbon și cel puțin o legătură triplă carbon la carbon. Pot fi prezente până la trei legături triple carbon-carbon. Astfel, „C₂-C₆ alchinil” înseamnă un radical alchinil care are de la 2 până la 6 atomi de carbon. Astfel, "C₂-C₄ alchinil" înseamnă un radical alchinil care are de la 2 până la 4 atomi de carbon. Grupările alchinil includ etinil, propinil, butinil, 3-metilbutinil și așa mai departe. Într-o variantă de realizare, o grupare alchinil este liniară. Într-o altă variantă de realizare, o grupare alchinil este ramificată.

Termenul "aril" se referă la orice sisteme inelare mono- și poli-carbociclice, în care inelele carbociclice individuale din sistemele policiclice sunt condensate sau atașate una cu alta printr-o legătură simplă, și în care cel puțin un inel este aromatic. Grupările aril adecvate includ fenil, indanil, naftil, tetrahidronaftil, și bifenil. Sistemele inelare aril pot include, acolo unde este cazul, o indicație a variabilei la care este atașat un anumit atom din inel. Cu excepția cazului în care se indică altfel, substituenții la sistemele inelare aril pot fi atașați la orice atom din inel, cu condiția ca o astfel de atașare să aibă ca rezultat formarea unui sistem inelar stabil.

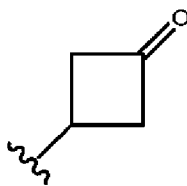
Într-o variantă de realizare, "aril" este fenil.

Atunci când „aril” este substituit, „aril” menționat include aril și O-aril.

Se intenționează ca termenul "compoziție" să includă un produs care cuprinde ingredientele specificate, precum și orice produs care rezultă din combinarea ingredientelor specificate.

Se intenționează ca termenul "compus" să includă agenți chimici descriși prin formula generică II în toate formele. Astfel de agenți chimici pot fi prezenți în diferite forme, cum ar fi hidrați, solvați și polimorfi.

Termenul "cicloalchil", așa cum este utilizat aici, se referă la orice sisteme inelare mono- și poli-carbociclice nearomatice care cuprind de la 3 până la 10 atomi de carbon în inel [(C₃-C₁₀)cicloalchil], sau de la 3 până la 6 atomi de carbon în inel [(C₃-C₆)cicloalchil], în care inelele carbociclice individuale din sistemele policiclice sunt condensate, incluzând condensări de inel spiro, sau sunt atașate unul cu altul printr-o legătură simplă. Exemple nelimitative de cicloalchili monociclici includ ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[4.1.0]heptil, spiro[2.4]heptil, spiro[3.3]heptil, spiro[2,5]octil și cicloheptil. Un atom de carbon din inel al unei grupări cicloalchil poate fi funcționalizat ca o grupare carbonil. Un exemplu ilustrativ de o astfel de grupare cicloalchil (denumită aici, de asemenea, grupare „cicloalcanoil”) include, dar nu se limitează la, ciclobutanoil:



Atunci când "cicloalchil" este substituit, "cicloalchil" menționat include cicloalchil, O-cicloalchil și (C=O)-cicloalchil.

Într-o variantă de realizare, "cicloalchil" este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil.

Termenul "cantitate eficientă", așa cum este utilizat aici, înseamnă acea cantitate de compus activ sau de agent farmaceutic care determină răspunsul biologic sau medicinal într-un țesut, sistem, animal sau om care este căutat de un cercetător, medic veterinar, medic sau alt clinician. Într-o variantă de realizare, cantitatea eficientă este o "cantitate eficientă terapeutică" pentru ameliorarea unui sau mai multor simptome ale bolii sau afecțiunii care este tratată. Într-o altă variantă de realizare, cantitatea eficientă este o "cantitate eficientă profilactică" pentru reducerea severității sau probabilității unui sau mai multor simptome ale bolii sau afecțiunii. Termenul include aici, de asemenea, cantitatea de compus activ suficientă pentru a modula activitatea $\alpha 7$ nAChR și, prin urmare, pentru a determina răspunsul căutat (*adică*, o „cantitate eficientă terapeutică”). Atunci când compusul activ (*adică*, ingredientul activ) este administrat sub formă de sare, referirile la cantitatea de ingredient activ sunt la forma de acid liber sau de bază liberă a compusului.

Termenul „halogen” (sau „halo”) se referă la atomi de fluor, clor, brom și iod (denumit, ca alternativă, fluor (F), clor (Cl), brom (Br) și iod (I)).

Termenul "heteroaril", așa cum este utilizat aici, se referă la orice sistem inelar monociclic sau multiciclic care cuprinde 5 până la 14 atomi în inel, în care de la 1 până la 4 dintre atomii din inel sunt, în mod independent, O, N sau S, iar restul de atomi din inel sunt atomi de carbon, și în care cel puțin un inel este aromatic. Într-o variantă de realizare, o grupare heteroaril are 5 până la 10 atomi în inel. Într-o altă variantă de realizare, o grupare heteroaril este monociclică și are 5 sau 6 atomi în inel. Într-o altă variantă de realizare, o grupare heteroaril este biciclică și are 9 sau 10 atomi în inel. O grupare heteroaril este de obicei unită prin intermediul unui atom de carbon din inel, dar poate fi unită prin intermediul unui atom care nu este carbon, cu condiția ca acest lucru să aibă ca rezultat un compus stabil, și orice atom de azot al unui heteroaril poate fi, în mod opțional, oxidat până la oxidul de N corespondent. Termenul "heteroaril" include, de asemenea, o grupare heteroaril, așa cum a fost definit mai sus, care este condensată la un inel benzenic. Termenul "heteroaril" include, de asemenea, orice sistem inelar condensat care conține cel puțin un heteroatom în inel selectat dintre N, O și S, în care cel puțin un inel al sistemului inelar condensat este aromatic. De exemplu, termenul "heteroaril biciclic cu 9 până la 10 atomi" cuprinde un inel heterociclic nearomatic cu 5 membri, care este condensat cu un inel benzen sau piridil. Exemplele nelimitative de heteroaril includ benzimidazolil, benzimidazonil, benzofuranil, benzofurazanil, benzopirazolil, benzotriazolil, benzotiofenil, benzoxazolil, carbazolil, carbolinil, cinolinil, furanil, imidazolil, indolinil, indolazininil, indazolil, izobenzofuranil, izoindolil, izochinolil, izotiazolil, izoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, oxazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridopiridinil, piridazinil, piridil, pirimidil, pirolil, chinazolinil, chinolil, chinoxalinil, tetrazolil, tetrazolopiridil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, triazolil, dihidrobenzoimidazolil, dihidrobenzofuranil, dihidrobenzotiofenil, dihidrobenzoxazolil, dihidroindolil, dihidrochinolinil, metilenedioxibenzoil, și altele asemenea, și toate formele izomerice ale acestora. Termenul "heteroaril" se referă, de asemenea, la fragmente heteroaril parțial saturate, cum ar fi, de exemplu, tetrahidroizochinolil, tetrahidrochinolil și altele asemenea, cu condiția ca acestea să conțină cel puțin un inel aromatic. Într-o variantă de realizare, o grupare heteroaril este un heteroaril cu 5 membri. Într-o altă variantă de realizare, o grupare heteroaril este un heteroaril cu 6 membri. Într-o altă variantă de realizare, o grupare heteroaril cuprinde o grupare heteroaril cu 5 până la 6 membri condensată cu un inel benzen.

Într-o variantă de realizare, „heteroaril” este benzimidazolil, benzimidazonil, benzimidazonil, benzofuranil, benzofurazanil, benzopirazolil, benzotriazolil, benzotiofenil, benzoxazolil, carbazolil, carbolinil, cinnolinil, furanil, imidazolil, indolinil, indolil, indolazininil, indazolil, izobenzofuranil, izoindolil, izochinolil, izotiazolil, izoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, oxazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridopiridinil, piridazinil, piridil, pirimidil, pirolil, chinazolinil, chinolil, chinoxalinil, tetrazolil, tetrazolopiridil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, sau triazolil.

Într-o altă variantă de realizare, „heteroaril” este carbazolil, carbolinil, cinnolinil, furanil, imidazolil, indolinil, indolil, indolazininil, indazolil, izobenzofuranil, izoindolil, izochinolil, izotiazolil, izoxazolil, naftiridinil, oxadiazolil, oxazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridopiridinil, piridazinil, piridil, pirimidil, pirolil, chinazolinil, chinolil, chinoxalinil, tetrazolil, tetrazolopiridil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, sau triazolil.

Într-o altă variantă de realizare, „heteroaril” este furanil, imidazolil, indolinil, indolil, indolaziril, indazolil, izoindolil, izochinolil, izotiazolil, izoxazolil, oxadiazolil, oxazolil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, piridazinil, piridil, pirimidil, pirolil, tiadiazolil, tiazolil, tienil, sau triazolil.

Termenul "heterociclu" sau "heterocicli", așa cum este utilizat aici, se intenționează să însemne un heterociclu nearomatic cu 3 până la 10 membri care conține de la 1 până la 4 heteroatomi selectați din grupul constând din O, N și S, și include grupări monociclice sau biciclice (condensate, cu punte sau spirociclice). Alte exemple de „heterocicli” includ, dar nu se limitează la următoarele: oxazolină, izoxazolină, oxetanil, tetrahidropiranil, azetidil, 1,4-dioxanil, hexahidroazepinil, piperazinil, piperidinil, pirolidinil, morfolinil, tiomorfolinil, dihidrofuranil, dihidroimidazolil, dihidroizooxazolil, dihidroizotiazolil, dihidrooxadiazolil, dihidrooxazolil, dihidropirazinil, dihidropirazolil, dihidropiridinil, dihidropirimidinil, dihidropirolil, dihidrotetrazolil, dihidrotiadiazolil, dihidrotiazolil, dihidrotienil, dihidrotriazolil, tetrahidrofuranil, și tetrahidrotienil, și oxizi de N ai acestora. Atașarea unui substituent heterociclic poate avea loc prin intermediul unui atom de carbon sau prin intermediul unui heteroatom.

Într-o variantă de realizare, "heterociclu" sau "heterocicli" este oxazolină, izoxazolină, oxetanil, tetrahidropiranil, azetidil, 1,4-dioxanil, hexahidroazepinil, piperazinil, piperidinil, pirolidinil, morfolinil, sau tiomorfolinil.

Într-o variantă de realizare, „heterociclu” sau heterocicli” este dihidrofuranil, dihidroimidazolil, dihidroizooxazolil, dihidroizotiazolil, dihidrooxadiazolil, dihidrooxazolil, dihidropirazinil, dihidropirazolil, dihidropiridinil, dihidropirimidinil, dihidropirolil, dihidrotetrazolil, dihidrotiadiazolil, dihidrotiazolil, dihidrotienil, dihidrotriazolil, tetrahidrofuranil, și tetrahidrotienil

Prin "acceptabil farmaceutic" se înțelege că ingredientele compoziției farmaceutice trebuie să fie compatibile una cu alta și să nu fie dăunătoare pentru beneficiarul acestora.

Termenul "prevenire", așa cum este utilizat aici, cu privire la boala Alzheimer sau la alte boli neurologice, se referă la reducerea probabilității de progresie a bolii.

Termenul "subiect" (ca alternativă, la care se face referire aici ca "pacient"), așa cum este utilizat aici, se referă la un animal, de preferință, un mamifer, cel mai preferat, un om.

Termenul „substituit” înseamnă că unu sau mai mulți hidrogeni de pe atomul desemnat sunt înlocuiți cu o selecție din grupul indicat, cu condiția ca valența normală a atomului desemnat în circumstanțele existente să nu fie depășită, și ca substituția să aibă ca rezultat compus stabil. Cu excepția cazului în care se specifică în mod expres contrariul, substituția cu un substituent numit este permisă pe orice atom cu condiția ca o astfel de substituție să fie permisă chimic și să aibă ca rezultat compus stabil. Combinații de substituenți și/sau variabile sunt permise numai dacă astfel de combinații au ca rezultat compuși stabili. Un compus „stabil” este un compus care poate fi preparat și izolat și ale cărui structură și proprietăți rămân sau pot fi determinate să rămână în principal neschimbate pentru o perioadă de timp suficientă pentru a permite utilizarea compusului în scopurile descrise aici (de ex., administrare terapeutică sau profilactică la un subiect).

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, Inelul A este oxadiazolil, tiazolil, pirazolil, tiadiazolil, oxazolil, imidazolil, izotiazolil, izoxazolil, furanil, tienil, triazolil, sau pirolil.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, Inelul A este oxadiazolil, tiazolil, pirazolil, tiadiazolil, oxazolil, izoxazolil, sau imidazolil.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, Inelul A este oxadiazolil, tiazolil, oxazolil, pirazolil, izoxazolil sau tiadiazolil.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, Inelul A este oxadiazolil, oxazolil, izoxazolil, sau tiazolil.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, R³ este H, F sau metil.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, R⁴ este H, F sau metil.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, m este 0, 1, 2 sau 3.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, m este 0, 1 sau 2.

Într-o altă variantă de realizare a formulei II, m este 0 sau 1.

În compușii cu formula II, atomii își pot prezenta abundența izotopică naturală sau unu sau mai mulți dintre atomi pot fi îmbogățiti artificial cu un izotop particular care are același număr atomic, dar o masă atomică sau un număr de masă diferit de masa atomică sau numărul de masă găsit predominant în natură. Prezența invenției este menită să includă toate variațiile izotopice adecvate ale compușilor cu formula II. De exemplu, diferite forme izotopice de hidrogen (H) includ protium (¹H) și deuteriu (²H sau D). Protium este izotopul de hidrogen predominant găsit în natură. Îmbogățirea cu deuteriu poate furniza anumite avantaje terapeutice, cum ar fi creșterea *in vivo* a timpului de înjumătățire sau reducerea cerințelor de dozare, sau poate furniza un compus util ca standard pentru caracterizarea probelor biologice. Compuși îmbogățiti izotopic din cadrul formulei II pot fi preparați fără experimentare nejustificată, prin tehnici

convenționale bine cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu sau prin procedee analoge celor descrise în Schemele și Exemplele de aici utilizând reactivi îmbogățiți izotopic și/sau intermediari adecvați.

Cu excepția cazului în care se specifică în mod expres contrariul, toate intervalele citate aici sunt incluzive. De exemplu, un inel heteroaril descris că conține de la "1 până la 3 heteroatomi" înseamnă că inelul poate conține 1, 2 sau 3 heteroatomi. De asemenea, trebuie înțeles că orice interval citat aici include în sfera sa de întindere toate sub-domeniile din acel interval. Formele oxidate ale heteroatomilor N și S sunt incluse, de asemenea, în sfera de întindere a prezentei invenții.

Este înțeles de către o persoană de specialitate în domeniu că atomii de carbon din molecule organice pot fi adesea înlocuiți cu atomi de siliciu pentru a se obține compuși analogi stabili. De exemplu, atomii de carbon din grupări alchil, cicloalchil, aril, heteroaril și heterociclic pot fi adesea înlocuiți cu atomi de siliciu pentru a furniza compuși stabili. Toți astfel de compuși sunt în sfera de întindere a prezentei invenții.

Atunci când orice variabilă (de ex., R) apare de mai multe ori în orice constituent sau în orice altă formulă care reprezintă și descrie compuși din invenție, definiția sa pentru fiecare apariție este independentă de definiția sa la fiecare altă apariție. De asemenea, combinații de substituenți și/sau variabile sunt permise numai dacă astfel de combinații au ca rezultat compuși stabili.

Unii dintre compușii din prezenta invenție pot avea centri asimetrici și pot să apară sub formă de amestecuri de stereoisomeri, sau sub formă de diastereomeri individuali, sau enantiomeri. Toate formele izomerice ale acestor compuși, fie izolate, fie în amestecuri, sunt în sfera de întindere a prezentei invenții.

Unii dintre compușii din prezenta invenție pot exista sub formă de tautomeri. Pentru scopurile prezentei invenții, o referire la un compus cu formula II este o referire la compus *in sine*, sau la oricare dintre tautomerii săi *in sine* sau la amestecuri de doi sau mai mulți tautomeri.

Compușii din prezenta invenție pot avea utilitate în prevenirea, tratarea sau ameliorarea bolii Alzheimer. Compușii pot fi utili, de asemenea, pentru prevenirea, tratarea sau ameliorarea altor boli mediate de $\alpha 7$ nAChR, cum ar fi schizofrenie, tulburări de somn, boala Parkinson, autism, sindrom de microdeleție, boli inflamatorii, tulburări de durere (incluzând durerea acută, durerea inflamatorie și durere neuropatică) și tulburări cognitive (incluzând deteriorări cognitive ușoare). Alte afecțiuni care pot fi prevenite, tratate sau ameliorate cu compușii din invenție includ hipertensiune pulmonară, boală pulmonară obstructivă cronică (COPD), astm, incontinență urinară, glaucom, trizomia 21 (sindrom Down), angiopatie amiloidă cerebrală, demență degenerativă, Hemoragie cerebrală ereditară cu amiloidoză de tip olandez (HCHWA-D), boala Creutzfeldt-Jakob, tulburări prionice, scleroză laterală amiotrofică, paralizie supranucleară progresivă, traumatism cranian, accident vascular cerebral, pancreatită, miozită cu corp de incluziune, alte amiloidoze periferice, diabet, boli renale, cancer, și ateroscleroză.

În variante de realizare preferate, compușii din invenție pot fi utili în prevenirea, tratarea sau ameliorarea bolii Alzheimer, tulburărilor cognitive, schizofreniei, tulburărilor de durere și tulburărilor de somn. De exemplu, compușii pot fi utili pentru prevenirea demenței de tip Alzheimer, precum și pentru tratamentul demenței în stadiu incipient, în stadiu intermediar sau în stadiu tardiv de tip Alzheimer.

Potențialele afecțiuni sau tulburări de schizofrenie pentru care compușii din invenție pot fi utili includ una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni sau boli: schizofrenie sau psihoză care include schizofrenie (paranoidă, dezorganizată, catatonică sau nediferențiată), tulburare schizofreniformă, tulburare schizoafectivă, tulburare delirantă, tulburare psihotică scurtă, tulburare psihotică comună, tulburare psihotică cauzată de o afecțiune medicală generală și indusă de substanțe sau indusă de droguri (fenciclidină, ketamina și alte anestezice disociative, amfetamine și alte psihostimulante, și cocaină) tulburare de psihoză psihotică, psihoză asociată cu tulburări afective, psihoză reactivă scurtă, psihoză schizoafectivă, tulburări din „spectrul schizofreniei”, cum ar fi tulburări de personalitate schizoide sau schizotipale, sau boli asociate cu psihoza (cum ar fi depresia majoră, tulburare maniaco-depresivă (bipolară), boala Alzheimer și sindrom de stres post-traumatic), incluzând, atât simptome pozitive, cât și negative ale schizofreniei și ale altor psihoze; tulburări cognitive, incluzând demență (asociată cu boala Alzheimer, ischemie, demență multi-infarct, traumatism, probleme vasculare sau accident vascular cerebral, boala HIV, boala Parkinson, boala Huntington, boala Pick, boala Creutzfeldt-Jacob, hipoxie perinatală, alte afecțiuni medicale generale sau abuz de substanțe); delir, tulburări amnestice sau declin cognitiv legat de vârstă.

Astfel, într-o altă variantă de realizare specifică, prezenta invenție furnizează o metodă pentru prevenirea, tratarea sau ameliorarea schizofreniei sau psihozei, care cuprinde administrarea la un pacient, care are nevoie de aceasta, a unei cantități eficiente de un compus din prezenta invenție. În prezent, revizuirea textului celei de-a patra ediții a Manualului de diagnosticare și statistică a tulburărilor mintale (DSM-IV-TR) (2000, Asociația Americană de Psihiatrie, Washington DC) furnizează un instrument de diagnosticare care include schizofrenie paranoidă, dezorganizată, catatonică sau nediferențiată și tulburare psihotică indusă de substanțe. Așa cum este utilizat aici, termenul "schizofrenie sau psihoză" include

tratamentul acelor tulburări mentale, așa cum este descris în DSM-IV-TR. Persoana de specialitate în domeniu va recunoaște că există nomenclaturi alternative, nosologii și sisteme de clasificare pentru tulburările mintale și că aceste sisteme evoluează odată cu progresul medical și științific. Astfel, se intenționează ca termenul "schizofrenie sau psihoză" să includă tulburări similare care sunt descrise în alte surse de diagnosticare.

Afecțiunile sau tulburările de somn posibile pentru care pot fi utili compușii din invenție includ sporirea calității somnului; îmbunătățirea calității somnului; creșterea menținerii somnului; creșterea valorii care este calculată de la momentul de timp în care un subiect doarme împărțit la timpul în care subiectul încearcă să doarmă; scăderea latenței sau apariției somnului (timpul necesar pentru a adormi); scăderea dificultăților de a adormi; creșterea continuității somnului; scăderea numărului de treziri în timpul somnului; scăderea excitațiilor nocturne; scăderea timpului petrecut treaz după debutul inițial al somnului; creșterea cantității totale de somn; reducerea fragmentării somnului; modificarea coordonării în timp, a frecvenței sau a duratei episoadelor de somn REM; modificarea coordonării în timp, a frecvenței sau a duratei episoadelor de somn cu unde lente (adică etapele 3 sau 4); creșterea cantității și procentului de somn din etapa 2; promovarea somnului cu unde lente; creșterea activității EEG-delta în timpul somnului; creșterea vigilenței în timpul zilei; reducerea somnolenței în timpul zilei; tratarea sau reducerea somnolenței excesive în timpul zilei; insomnie; hipersomnie; narcolepsie; somn întrerupt; apnee în somn; veghe; mioclonia nocturnă; întreruperi ale somnului REM; diferența de fus orar; tulburări de somn ale lucrătorilor în ture; disomnii; teroare nocturnă; insomnii asociate cu depresie; tulburări emoționale / de dispoziție; precum și somnambulism și enurezis; și tulburări de somn care însoțesc îmbătrânirea; sindromul apusului soarelui în Alzheimer; afecțiunile asociate cu ritmicitatea circadiană, precum și tulburări mentale și fizice asociate cu călătorii peste fusuri orare și cu programe rotative de lucru în ture; afecțiuni datorate medicamentelor care provoacă reduceri ale somnului REM ca efect secundar; sindroame care se manifestă prin somn nerestaurator, și dureri musculare sau apnee în somn care se asociază cu tulburări respiratorii în timpul somnului; și afecțiuni care rezultă dintr-o calitate scăzută a somnului.

Tulburări de durere pentru care pot fi utili compușii din invenție includ durere neuropatică (cum ar fi nevralgie postherpetică, leziune nervoasă, „dinii”, de exemplu, vulvodinie, durere a membrului fantomă, avulsii radiculare, neuropatie diabetică dureroasă, mononeuropatie traumatică dureroasă, polineuropatie dureroasă); sindroame dureroase centrale (posibil să fie cauzate de aproape orice leziune la orice nivel al sistemului nervos); sindroame dureroase postoperatorii (de ex., sindrom postmastectomie, sindrom posttoracotomie, durere de ciot); dureri osoase și articulare (osteoartrită); durere de mișcare repetitivă; durere dentară; durere de cancer; dureri miofasciale (leziuni musculare, fibromialgie); dureri perioperatorii (intervenție chirurgicală generală, ginecologică); durere cronică; dismenoree, precum și durere asociată cu angina pectorală și durere inflamatorie de origini variate (de ex., osteoartrită, artrită reumatoidă, boală reumatică, tenosinovită și gută); durere de cap; migrenă și cefalee de tip ciorchine; hiperalgezie primară; hiperalgezie secundară; alodinie primară; alodinie secundară, sau alte dureri cauzate de sensibilizarea centrală.

Afecțiuni sau tulburări posibile care au o componentă inflamatorie puternică pentru care pot fi utili compușii din invenție includ una sau mai multe dintre următoarele afecțiuni sau boli: diabet (inflamație sistemică în diabet marcată prin creșterea citokinelor din sânge, de ex., IL-6 și TNF α , care poate conduce la rezistență la insulină); astm; artrită; fibroză chistică; sepsis; colită ulcerativă; boli inflamatorii intestinale; ateroscleroză; neuroinflamație asociată cu boli neurodegenerative (de ex., boala Alzheimer, boala Parkinson, boala Creutzfeldt-Jacob, demență frontotemporală, degenerare corticobazală, boala Pick, paralizie supranucleară progresivă, leziuni cerebrale traumatiche, boala Huntington, scleroză laterală amiotrofică).

Compușii din invenție pot fi utilizați, de asemenea, pentru a trata sau preveni sau ameliora dischinezia și pentru a proteja împotriva neurodegenerării neuronilor nigrostriatali în boala Parkinson. Mai mult, compușii din invenție pot fi utilizați pentru a scădea toleranța și/sau dependența față de tratamentul durerii cu opioide și pentru tratamentul sindromului de renunțare, de exemplu, la alcool, opioide și cocaină.

Compușii din prezenta invenție pot fi administrați sub formă de săruri acceptabile farmaceutic. Termenul „sare acceptabilă farmaceutic” se referă la o sare care are eficacitatea compusului de bază și care nu este nedorită din punct de vedere biologic sau în alt mod de ex., nu este nici toxică, nici dăunătoare în alt mod pentru beneficiarul acesteia). Săruri adecvate includ săruri de adiție acidă care, de exemplu, pot fi formate prin amestecarea unei soluții de compus din prezenta invenție cu o soluție de un acid acceptabil farmaceutic, cum ar fi acid clorhidric, acid sulfuric, acid acetic, acid trifluoracetic sau acid benzoic. Mulți dintre compușii din invenție au un fragment acid, caz în care săruri adecvate acceptabile farmaceutic ale acestora pot include săruri de metale alcaline (de ex., săruri de sodiu sau de potasiu), săruri de metale alcalino-pământoase (de ex., săruri de calciu sau de magneziu), și săruri formate cu liganzi organici adecvați, cum ar fi săruri de amoniu cuaternar. De asemenea, în cazul în care este prezentă o grupare acidă

(-COOH) sau alcoolică, pot fi folosiți esteri acceptabili farmaceutic pentru a modifica caracteristicile de solubilitate sau hidroliză ale compusului.

Săruri de adiție acidă exemplificatoare includ acetati, ascorbați, benzoați, benzensulfonați, bisulfati, borați, butirați, citrați, camforați, camforsulfonați, fumarati, clorhidrați, bromhidrați, iodhidrați, lactați, maleați, metansulfonați ("mesilați"), metansulfonați, nitrați, oxalați, fosfați, propionați, salicilați, succinați, sulfati, tartati, tiocianați, toluensulfonați (cunoscuți, de asemenea, ca tosilati), și alții asemenea. În plus, acizii care sunt considerați în general adecvați pentru formarea de săruri utile farmaceutic din compuși farmaceutici bazici sunt discutați, de exemplu, de către P. Stahl și colab., Camille G. (eds.) *Manual de săruri farmaceutice. Proprietăți, selecție și utilizare.* (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge și colab., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1): 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33:201-217; Anderson și colab., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; și în *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. pe pagina lor de internet).

Săruri bazice exemplificatoare includ săruri de amoniu, săruri de metale alcaline, cum ar fi săruri de sodiu, litiu și potasiu, săruri de metale alcalino-pământoase, cum ar fi săruri de calciu și magneziu, săruri cu baze organice (de ex., amine organice), cum ar fi diciohexilamină, t-butil amină, colină, și săruri cu aminoacizi, cum ar fi arginină, lizină și altele asemenea. Grupările bazice care conțin azot pot fi cuaternizate cu agenți, cum ar fi halogenuri de alchil inferior (de ex., cloruri, bromuri și ioduri de metil, etil și butil), sulfati de dialchil (de ex., sulfati de dimetil, dietil și dibutil), halogenuri cu lanț lung (de ex., cloruri, bromuri și ioduri de decil, lauril și stearyl), halogenuri de aralchil (de ex., bromuri de benzil și fenetil), și altele.

În scopul prevenirii, tratării sau ameliorării deteriorărilor cognitive în boala Alzheimer, boala Parkinson, schizofrenie, dischinezie indusă de L-DOPA și în inflamație, compușii din prezenta invenție, opțional, sub formă de sare, pot fi administrați prin orice mijloc care produce contactul agentului activ cu situsul de acțiune a agentului. Aceștia pot fi administrați prin unu sau mai multe mijloace convenționale disponibile pentru utilizare în combinație cu produse farmaceutice, fie ca agenți terapeutici individuali, fie într-o combinație de agenți terapeutici. Aceștia pot fi administrați singuri, dar în mod obișnuit sunt administrați cu un purtător farmaceutic selectat pe baza căii de administrare alese și a practicii farmaceutice standard. Compușii din invenție pot fi administrați, de exemplu, prin una sau mai multe dintre următoarele: oral, parenteral (incluzând injecții subcutanate, intravenoase, intramusculare, injecție intrasternală sau tehnici de perfuzie), prin inhalare (cum ar fi sub formă de spray), sau rectal, sub forma unei unități de dozare a unei compoziții farmaceutice care conține o cantitate eficientă de compus și purtători, adjuvanți și vehicule convenționale netoxice acceptabile farmaceutic. Preparate lichide adecvate pentru administrare orală (de ex., suspensii, siropuri, elixiruri, și altele asemenea) pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și pot folosi oricare dintre mediile uzuale, cum ar fi apă, glicoli, uleiuri, alcoolii, și altele asemenea. Preparate solide adecvate pentru administrare orală (de ex., pulberi, pilule, capsule și tablete) pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și pot folosi excipienți solizi, cum ar fi amidon, zaharuri, caolin, lubrifianti, lianți, agenți de dezintegrare, și altele asemenea. Compoziții parenterale pot fi preparate conform tehnicilor cunoscute în domeniu și folosesc de obicei apă sterilă ca purtător, și opțional alte ingrediente, cum ar fi adjuvanți de solubilitate. Soluții injectabile pot fi preparate conform metodelor cunoscute în domeniu, în care purtătorul cuprinde o soluție salină, o soluție de glucoză sau o soluție care conține un amestec de soluție salină și glucoză. O descriere suplimentară a metodelor adecvate pentru utilizare pentru prepararea compozițiilor farmaceutice din prezenta invenție și a ingredientelor adecvate pentru utilizare în compozițiile menționate este furnizată în Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 18-a (ed. A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990).

Compușii din această invenție pot fi administrați oral într-un interval de dozare de la 0,001 până la 1000 mg/kg de greutate corporală de mamifer (de ex., om) pe zi într-o singură doză sau în doze divizate. Un interval de dozare este de la 0,01 până la 500 mg/kg de greutate corporală pe zi pe cale orală, într-o singură doză sau în doze divizate. Un alt interval de dozare este de la 0,1 până la 100 mg/kg de greutate corporală pe zi pe cale orală, în doză unică sau divizată. Pentru administrare orală, compozițiile pot fi furnizate sub formă de tablete sau capsule care conțin 1,0 până la 500 mg de ingredient activ, în special, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, și 500 mg de ingredient activ pentru ajustarea simptomatică a dozei la pacientul de tratat. Nivelul specific de doză și frecvența dozării pentru orice pacient particular pot fi variate și vor depinde de o varietate de factori, incluzând activitatea compusului specific utilizat, stabilitatea metabolică și durata de acțiune a celui compus, vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul, alimentația, modul și timpul de administrare, viteza de excreție, combinația de medicamente și severitatea afecțiunii particulare.

Așa cum a fost menționat mai sus, prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metodă de prevenire, tratare sau ameliorare a deteriorărilor cognitive în boala Alzheimer, boala Parkinson, schizofrenie, a dischineziei indusă de L-DOPA și a inflamației cu un compus din prezenta invenție în combinație cu unu sau mai mulți agenți terapeutici, și la o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus

din prezenta invenție și unu sau mai mulți agenți terapeutici selectați din grupul constând din agenți împotriva bolii Alzheimer, de exemplu, inhibitori de beta-secretază; agonist de M1 mAChR sau PAM-uri; agonști de M4 mAChR sau PAM; antagonști de mGluR2 sau NAM-uri sau PAM-uri; liganzi sau activatori de ADAM 10; inhibitori de gamma-secretază, cum ar fi LY450139 și TAK 070; modulatori de gamma secretază; inhibitori de fosforilare a tau; inhibitori de transport al glicinei; agonști de LXR β ; modulatori conformaționali de ApoE4; antagonști de NR2B; modulatori ai receptorului de androgen; blocante ale formării oligomerului A β ; agonști de 5-HT4, cum ar fi PRX-03140; antagonști de 5-HT6, cum ar fi GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 și xaliproden; antagonști de 5-HT1a, cum ar fi lecozotan; inhibitori de p25/CDK5; antagonști ai receptorului de NK1/NK3; inhibitori de COX-2; inhibitori de LRRK2; inhibitori de HMG-CoA reductază; NSAID-uri, incluzând ibuprofen; vitamina E; anticorpi anti-amiloid (incluzând anticorpi monoclonali umanizați anti-amiloid), cum ar fi bapineuzumab, ACC001, CAD106, AZD3102, H12A11V1; compuși antiinflamatori, cum ar fi (R)-flurbiprofen, nitroflurbiprofen, ND-1251, VP-025, HT-0712 și EHT-202; agonști de gamma PPAR, cum ar fi pioglitazonă și rosiglitazonă; antagonști ai receptorului de CB-1 sau agonști inverși ai receptorului de CB-1, cum ar fi AVE1625; antibiotice, cum ar fi doxiciclină și rifampicină; antagonști ai receptorului de N-metil-D-aspartat (NMDA), cum ar fi memantină, neramexan și EVT101; inhibitori de colinesterază, cum ar fi galantamină, rivastigmină, donepezil, tacrină, fenserină, ladostigil și ABT-089; secretagogi ai hormonului de creștere, cum ar fi ibutamoren, mesilat de ibutamoren, și capromorelin; antagonști ai receptorului de histamină H₃, cum ar fi ABT-834, ABT 829, GSK 189254 și CEP16795; agonști de AMPA sau modulatori de AMPA, cum ar fi CX-717, LY 451395, LY404187 și S-18986; inhibitori de PDE IV, incluzând MEM1414, HT0712 și AVE8112; agonști inverși ai GABA_A; inhibitori de GSK3p, incluzând AZD1080, SAR502250 și CEP16805; agonști nicotiniici neuronalii; agonști selectivi ai M1; inhibitori de HDAC; și liganzi de kinaze de reglare a afinității microtubulilor (MARK); sau alte medicamente care afectează receptorii sau enzimele care, fie cresc eficacitatea, siguranța, confortul, fie reduc efectele secundare nedorite sau toxicitatea compușilor din prezenta invenție.

Exemplele de combinații ale compușilor din prezenta invenție includ combinații cu agenți pentru tratamentul schizofreniei, de exemplu, în combinație cu sedative, hipnotice, anxiolitice, antipsihotice, agenți împotriva anxietății, ciclopirolone, imidazopiridine, pirazolopirimidine, tranchilizante minore, agonști și antagonști de melatonină, agenți melatonergici, benzodiazepine, barbiturice, antagonști de 5HT-2, și altele asemenea, cum ar fi: adinazolam, alobarbitol, alonimid, aiprazolam, amisulpridă, amitriptilină, amobarbital, amoxapină, aripiprazol, bentazepam, benzocetamină, brotizolam, bupropion, buspionă, butabarbitol, butalbital, capuridă, carbocloral, cloral betaină, cloral hidrat, clomipramină, clonazepam, cloperidonă, clorazepat, clordiazepoxid, cloretat, clorpromazină, clozapină, ciprazepam, desipramină, dexclamol, diazepam, dicloralfenazonă, divalproex, difenhidramină, doxepină, estazolam, etclorvinol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flupentixol, flufenazină, flurazepam, fluvoxamină, fluoxetină, fosazepam, glutetimidă, halazepam, haloperidol, hidroxizină, imipramină, litiu, lorazepam, lormetazepam, maprotilină, mecloqualonă, melatonină, mefobarbital, meprobamat, metaqualonă, midaflur, midazolam, nefazodonă, nizobamat, nitrazepam, nortriptilină, olanzapină, oxazepam, paraldehydă, paroxetină, pentobarbital, perlapină, perfenazină, fenelzină, fenobarbital, prazepam, prometazină, propofol, protriptilină, quazepam, quetiapină, reclazepam, risperidonă, roletamidă, secobarbital, sertralină, suproclonă, temazepam, tioridazină, tiotixen, tracazolol, tranilcipromaină, trazodonă, triazolam, trepipedam, tricetamidă, triclofos, trifluoperazină, trimetozină, trimipramină, uldazepam, venlafaxină, zaleplon, ziprasidonă, zolazepam, zolpidem, și săruri ale acestora, și combinații ale acestora, și altele asemenea, sau compusul aflat în discuție poate fi administrat împreună cu utilizarea de metode fizice, cum ar fi terapie cu lumină sau stimulare electrică.

Într-o altă variantă de realizare, compușii din prezenta invenție pot fi utilizați în combinație cu levodopa (cu sau fără un inhibitor selectiv al decarboxilazei extracerebrale, cum ar fi carbidopa sau benserazidă), anticolinergici, cum ar fi biperiden (opțional sub formă de sărurile sale clorhidrat sau lactat) și clorhidrat de trihexifenidil (benzhexol); inhibitori de COMT, cum ar fi entacaponă, inhibitori de MAO-B, antioxidanți, antagonști ai receptorului de adenzină A2a, agonști colinergici, antagonști ai receptorului de NMDA, antagonști ai receptorului de serotonină și agonști ai receptorului de dopamină, cum ar fi alantemol, bromocriptină, fenoldopam, lisuridă, naxagolidă, pergolidă și pramipexol. Se va aprecia că agonistul de dopamină poate fi sub formă de sare acceptabilă farmaceutic, de exemplu, bromhidrat de alantemol, mesilat de bromocriptină, mesilat de fenoldopam, clorhidrat de naxagolidă, și mesilat de pergolidă.

Într-o altă variantă de realizare, compusul din prezenta invenție poate fi folosit în combinație cu un compus din clasele de agent neuroleptic fenotiazină, tioxantenă, dibenzazepină heterociclică, butirifenonă, difenilbutilpiperidină și indolonă. Exemple adecvate de fenotiazine includ clorpromazină, mesoridazină, tioridazină, acetofenazină, flufenazină, perfenazină și trifluoperazină. Exemple adecvate de

tioxantene includ clorprotixenă și tiotixenă. Un exemplu de dibenzazepină este clozapină. Un exemplu de butirofenonă este haloperidol. Un exemplu de difenilbutilpiperidină este pimozidă. Un exemplu de indolonă este molindolonă. Alți agenți neuroleptici includ loxapină, sulpiridă și risperidonă. Se va aprecia că agenții neuroleptici, atunci când sunt utilizați în combinație cu compușii din prezenta invenție, pot fi sub forma unei sări acceptabile farmaceutic, de exemplu, clorhidrat de clorpromazină, besilat de mesoridazină, clorhidrat de tioridazină, maleat de acetofenazină, clorhidrat de flufenazină, enalat de flurfenazină, decanoat de flufenazină, clorhidrat de trifluoperazină, clorhidrat de tiotixen, decanoat de haloperidol, succinat de loxapină și clorhidrat de molindonă. Perfenazină, clorprotixenă, clozapină, haloperidol, pimozidă și risperidonă sunt utilizate în mod obișnuit fără a fi sub forma unei sări. Astfel, compușii din prezenta invenție pot fi folosiți în combinație cu acetofenazină, alentemol, aripiprazol, amisuiipridă, benzhexol, bromocriptină, biperiden, clorpromazină, clorprotixenă, clozapină, diazepam, fenoldopam, flufenazină, haloperidol, levodopa, levodopa cu benserazidă, levodopa cu carbidopa, lisuridă, loxapină, mesoridazină, molindolonă, naxagolidă, olanzapină, pergolidă, perfenazină, pimozidă, pramipexol, quetiapină, risperidonă, sulpiridă, tetrabenazină, frihexifenidil, tioridazină, tiotixenă, trifluoperazină sau ziprasidonă.

Exemple de combinații ale compușilor din prezenta invenție includ combinații cu agenți pentru tratamentul durerii, de exemplu, agenți antiinflamatori nesteroidieni, cum ar fi aspirină, diclofenac, duflunisal, fenoprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, ketoprofen, ketorolac, naproxen, oxaprozin, piroxicam, sulindac și tolmetină; inhibitori de COX-2, cum ar fi celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, 406381 și 644784; agonști de CB-2, cum ar fi 842166 și SAB378; antagoniști de VR-1, cum ar fi AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 și A425619; antagoniști ai receptorului de bradikinină B1, cum ar fi SSR240612 și NVPSAA164; blocante și antagoniști ale canalelor de sodiu, cum ar fi VX409 și SPI860; inhibitori de oxid nitric sintază (NOS) (incluzând inhibitori de iNOS și nNOS), cum ar fi SD6010 și 274150; antagoniști ai situsului de glicină, incluzând lacosamidă; agonști nicotinici neuronali, cum ar fi ABT 894; antagoniști de NMDA, cum ar fi AZD4282; deschizători ai canalelor de potasiu; antagoniști ai receptorului de AMPA/kainat; blocante ale canalelor de calciu, cum ar fi ziconotidă și NMED160; Modulatori IO ai receptorului GABA-A (de ex., un agonist al receptorului GABA-A); inhibitori de metaloprotează matriceală (MMP); agenți trombolitici; analgezice opioide, cum ar fi codeină, fentanil, hidromorfonă, levorfanol, meperidină, metadonă, morfină, oxicondonă, oximorfonă, pentazocină, propoxifen; factor inhibitor al neutrofilelor (NIF); pramipexol, ropinirol; anticolinergice; amantadină; inhibitori de monoaminoxidază B15 ("MAO-B"); agonști sau antagoniști ai receptorului de 5HT; antagoniști de mGlu5, cum ar fi AZD9272; agonști de alfa, cum ar fi AGN XX/YY; agonști nicotinici neuronali, cum ar fi ABT894; agonști sau antagoniști ai receptorului de NMDA, cum ar fi AZD4282; antagoniști de NK1; inhibitori selectivi ai reabsorbției serotoninei ("SSRI") și/sau inhibitori selectivi ai reabsorbției serotoninei și norepinefrinei ("SSNRI"), cum ar fi duloxetine; medicamente antidepresive tricyclice, modulatori de norepinefrină; litiu; valproat; gabapentin; pregabalin; rizatriptan; zolmitriptan; naratriptan și sumatriptan.

Compușii din prezenta invenție pot fi administrați în combinație cu compuși utili pentru sporirea calității somnului și prevenirea și tratarea tulburărilor de somn și a perturbărilor de somn, care includ, de ex., sedative, hipnotice, anxiolitice, antipsihotice, agenți împotriva anxietății, antihistaminice, benzodiazepine, barbiturice, ciclopirolone, antagoniști de orexină, antagoniști de alfa-1, agonști de GABA, antagoniști de 5HT-2, incluzând antagoniști de 5HT-2A și antagoniști de 5HT-2A/2C, antagoniști histaminici, incluzând antagoniști de histamină H3, agonști inverși ai histaminei H3, imidazopiridine, tranchilizante minore, agonști și antagoniști de melatonină, agenți melatonergici, alți antagoniști de orexină, agonști de orexină, agonști și antagoniști de prokinetică, pirazolopirimidine, antagoniști ai canalelor de calciu de tip T, triazolopiridine, și altele asemenea, cum ar fi: adinazolam, alobarbitol, alonimid, alprazolam, amitriptilină, amobarbital, amoxapină, armodafinil, APD-25, bentazepam, benzoctamină, brotizolam, bupropionă, buspironă, butabarbital, butalbital, capromorelină, capuridă, carbocloral, cloral betaină, cloral hidrat, clordiazepoxid, clomipramină, clonazepam, cloperidonă, clorazepat, cloretat, clozapină, conazepam, ciprazepam, despramidă, dexclamol, diazepam, dicloralfenazonă, divalproex, difenhidramină, doxepină, EMD-281014, eplivanserină, estazolam, eszopiclonă, etclorinol, etomidat, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fluvoxamină, fluoxetină, fosazepam, gaboxadol, glutetimidă, halazepam, hidroxizină, ibutamoren, imipramină, indiplon, litiu, lorazepam, lormetazepam, LY-156735, maprotilină, MDL-100907, mecloqualonă, melatonină, mefobarbital, meprobamat, metaqualonă, metiprilon, midafur, midazolam, modafinil, nefazodonă, NGD-2-73, nizobamat, nitraxepam, nortriptilină, oxazepam, paraldehydă, paroxetină, pentobarbital, perlapină, perfenazină, fenelzină, fenobarbital, prazepam, prometazină, propofol, protriptilină, quazepam, ramelteon, reclazepam, roletamidă, secobarbital, sertralină, suproclonă, TAK-375, temazepam, tioridazină, tiagabină, tracazolat, tranilcipromaină, trazodonă, triazolam, trepipam, tricetamidă, triclofos, trifluoperazină, trimetozină, trimipramină, uldazepam, venlafaxină, zaleplon, zolazepam, zopiclonă, zolpidem, și săruri ale

acestora, și combinații ale acestora, și altele asemenea, sau compusul din prezenta invenție poate fi administrat împreună cu utilizarea de metode fizice, cum ar fi terapie cu lumină sau stimulare electrică.

Compușii din prezenta invenție sunt utili pentru tratamentul demenței moderate până la severă de tip Alzheimer, singuri sau în combinație cu un antagonist al receptorului de NMDA, cum ar fi memantină, sau în combinație cu un inhibitor de acetilcolinesterază (AChEI), cum ar fi donepezil.

Compușii din prezenta invenție sunt utili pentru tratamentul demenței ușoare până la moderată de tip Alzheimer, singuri sau în combinație, fie cu galantamină, rivastigmină, fie cu donepezil.

Compușii din prezenta invenție sunt utili pentru tratamentul demenței asociate cu boala Parkinson, singuri sau în combinație cu rivastigmină.

Compușii din prezenta invenție sunt utili pentru tratamentul fluctuațiilor motorii la pacienți cu boala Parkinson avansată, singuri sau în combinație cu carbidopa și levodopa.

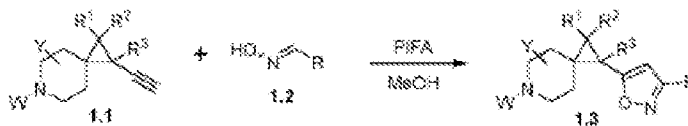
Atunci când este administrată o terapie combinată din invenție la un pacient, agenții terapeutici în combinație, sau o compoziție sau compoziții farmaceutice care cuprind agenți terapeutici pot fi administrate în orice ordine, cum ar fi, de exemplu, succesiv, concomitent, împreună, simultan, și altele asemenea. Cantitățile de diverse substanțe active într-o astfel de terapie combinată pot fi cantități diferite (cantități de dozare diferite) sau aceleași cantități (aceleași cantități de dozare). Un compus din invenție și un agent terapeutic suplimentar pot fi prezenți în cantități fixe (cantități de dozare) într-o singură unitate de dozare (de ex., o capsulă, o tabletă, și altele asemenea).

Activitatea modulatorului alosteric pozitiv (PAM) $\alpha 7$ nAChR a prezenților compuși poate fi testată utilizând teste cunoscute în domeniu. PAM-urile $\alpha 7$ nAChR descrise aici au activități într-un test funcțional automat de electrofiziologie patch-clamp, așa cum este descris în exemple. Testul a fost efectuat utilizând IonFlux HT pentru patch-clamp în configurație de celule în întregime a populației fragmentului izolat sub pipetă. Vezi Golden și colab. Assay Drug Dev. Technol. (2011) 9:608-619. Compușii au fost evaluați pentru capacitatea lor de a modula funcția $\alpha 7$ nAChR uman exprimat stabil într-o linie de celule HEK, atât în prezența, cât și în absența agonistului natural $\alpha 7$ de acetilcolină. Prin efectuarea unei serii de astfel de măsurători la diferite concentrații, a fost determinată concentrația eficientă a PAM-urilor $\alpha 7$ nAChR (EC_{50}). Vezi Spencer și colab. Assay Drug Dev. Technol. (2012) 10:313-324.

Prezenta invenție include de asemenea procedee pentru obținerea compușilor cu formula II. Compușii din prezenta invenție pot fi preparați cu ușurință conform următoarelor scheme de reacție și exemple, sau modificări ale acestora, utilizând materii prime, reactivi și proceduri convenționale de sinteză disponibile cu ușurință. În aceste reacții, este posibil, de asemenea, să se utilizeze variante care sunt în sine cunoscute de către persoanele de specialitate în domeniu, dar nu sunt menționate mai detaliat. Mai mult, alte metode de preparare a compușilor din invenție vor fi evidente cu ușurință pentru o persoană de specialitate în domeniu, în lumina următoarelor scheme de reacție și exemple. Cu excepția cazului în care se indică altfel, toate variabilele sunt așa cum este definit mai sus. Următoarele scheme de reacție și exemple servesc doar pentru a ilustra invenția și a punerii ei în practică.

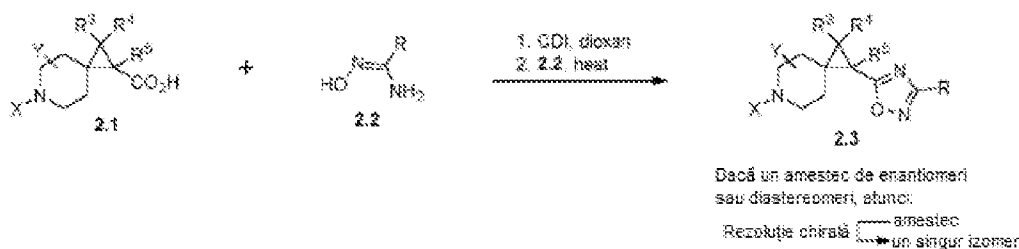
Mulți compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 1, în care alchină **1.1** participă la o cicloadiție [3+2] cu oxidul de nitril (format *in situ* prin tratarea oximei **1.2** cu PIFA) pentru a se obține izoxazol **1.3**. Alți precursori de oxid de nitril, cum ar fi nitroalcani sau clorooxime, pot fi folosiți pentru a efectua această transformare.

SCHEMA 1



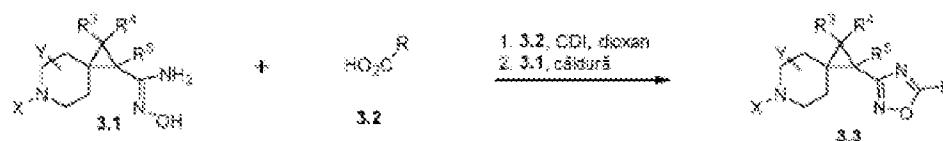
În plus, alți compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 2, în care acid **2.1** reacționează cu CDI în dioxan și apoi este tratat cu amidă oximă **2.2** în dioxan la temperatură ridicată pentru a se obține produs **2.3**. Alți reactivi de cuplare, cum ar fi EDC și HOAt, și solvenți, cum ar fi toluen, dicloroetan, sau DMSO, pot fi folosiți în această transformare. Dacă **2.3** este un amestec de enantiomeri sau diastereomeri, amestecul poate fi separat prin cromatografie chirală. Ca alternativă, **2.1** și **2.2** pot fi folosiți ca enantiomeri sau diastereomeri unici pentru a se obține **2.3** îmbogățit într-un singur enantiomer sau diastereomer. Alte metode de formare a oxadiazolului pot fi folosite, de asemenea, cum ar fi reacția esterului corespunzător al acidului. **2.1** cu amidă oximă **2.2** în prezența carbonatului de potasiu (sau a altor baze) în etanol (sau alți solvenți) la temperatură ridicată sau prin reacția acidului **2.1** cu amidă oximă **2.2** în prezența EDC și HOAt urmată, fie de adăugare de T3P la amestecul de reacție, fie de tratarea intermediarului izolat cu TBAF în THF.

SCHEMA 2



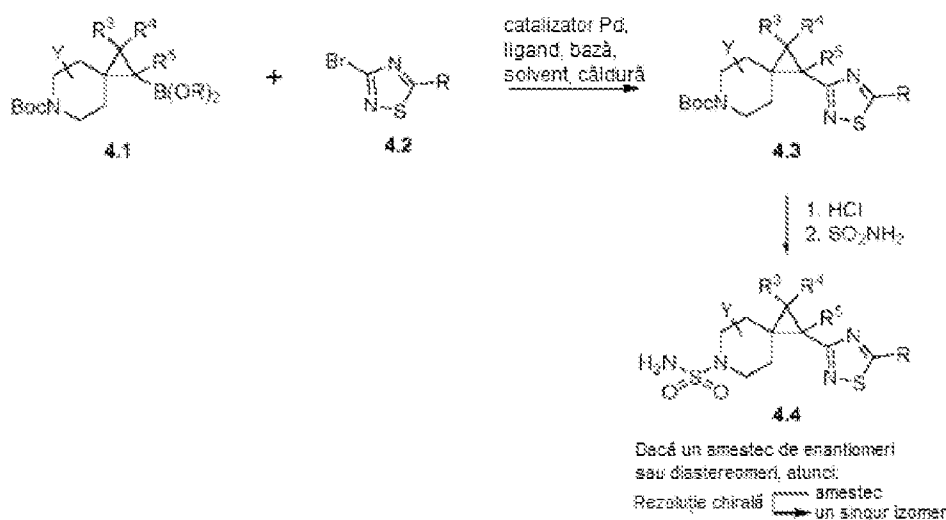
Într-o manieră similară, unii compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 3, în care intermediarul ciclopropan **3.1** poartă acum oxima amidă. Acid **3.2** reacționează cu CDI în dioxan și apoi este tratat cu amidă oximă **3.1** și este încălzit la temperatură ridicată pentru a se obține produs **3.3**.

SCHEMA 3



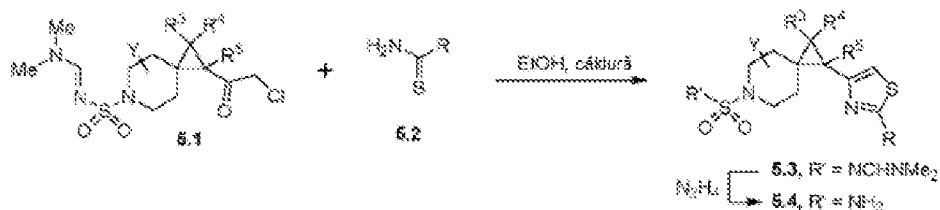
În plus, compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 4, în care ester boronic (sau derivat al acidului boronat sau acidului boronic) **4.1** reacționează cu bromură (sau clorură, iodură, triflat sau tosilat) de heteroaril **4.2** în condiții catalizate cu paladiu pentru a se obține produs **4.3**. O varietate de catalizatori (incluzând alte metale, cum ar fi nichel), liganzi, baze, și solvenți diferiți poate fi folosită în această reacție. Alte halogenuri de heteroaril cu șase și cinci membri (cum ar fi 5-clor-1,2,4-tiadiazol) pot fi utilizate în loc de **4.2**. Carbamat **4.3** este apoi tratat cu HCl pentru a îndepărta gruparea protectoare Boc, și piperidina rezultată a reacționat cu sulfamidă pentru a se obține produs **4.4**. În această transformare pot fi utilizați, de asemenea, alți reactivi de sulfamilare (de ex., (clorsulfonil)carbamat de *tert*-butil). Dacă **4.4** este un amestec de enantiomeri sau diastereomeri, amestecul poate fi separat prin cromatografie chirală. Ca alternativă, **4.1** și **4.2** pot fi utilizați ca enantiomeri sau diastereomeri unici pentru a se obține **4.4** îmbogățit într-un singur enantiomer sau diastereomer.

SCHEMA 4



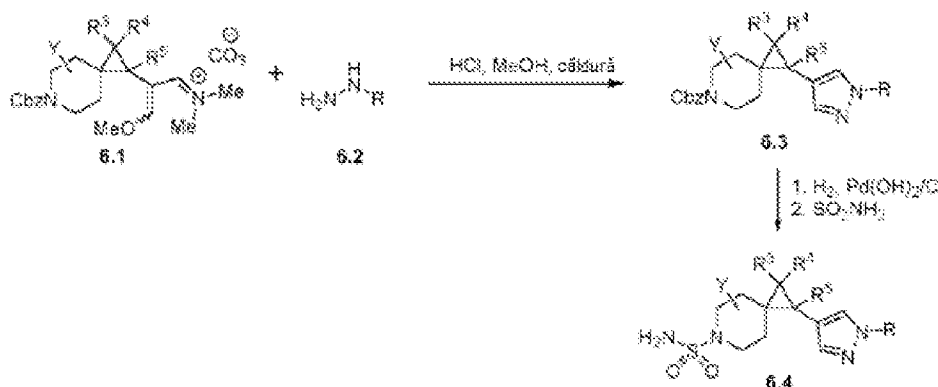
Alți compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 5, în care halocetonă **5.1** reacționează cu tioamidă **5.2** în etanol la temperatură ridicată pentru a se obține tiazol **5.3**. Acizii Lewis slabi și alte halogenuri și solvenți pot fi folosite, de asemenea, pentru a efectua această transformare. În plus, pot fi folosiți reactivi de deshidratare pentru a finaliza formarea heterociclului după cuplarea **5.1** și **5.2**, și o bază amină poate fi inclusă pentru a sechestra acidul format în timpul reacției. O variantă a **5.2**, în care tioamida este înlocuită cu o amidină, ar putea fi folosită pentru a furniza imidazolul corespondent, care ar putea fi apoi *N*-alchilat prin tratare cu o halogenură de alchil în prezența unei baze. Gruparea protectoare dimetilformamidină poate fi apoi îndepărtată prin tratare cu hidrazină pentru a se obține produs **5.4**.

SCHEMA 5



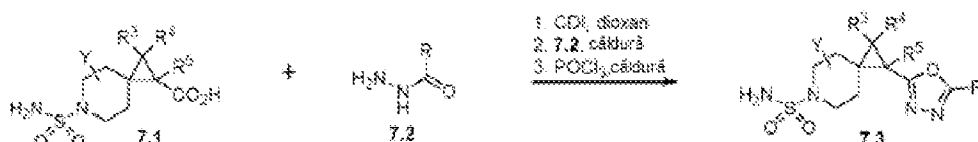
În plus, compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 6, în care sarea de iminiu **6.1** reacționează cu hidrazină **6.2** în prezența HCl în metanol la temperatură ridicată, pentru a se obține pirazol **6.3**. Pirazol **6.3** este apoi tratat cu hidrogen în prezența hidroxidului de paladiu pe cărbune pentru a îndepărta gruparea protectoare carboxibenzil, urmată de reacția piperidinei rezultate cu sulfamidă pentru a se obține produs **6.4**.

SCHEMA 6



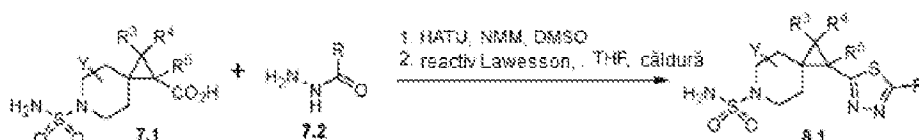
În plus, compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 7, în care acid **7.1** reacționează cu CDI în 1,4-dioxan și apoi este tratat cu acil hidrazidă **7.2** la temperatură ridicată, urmată de deshidratarea amidei rezultate prin tratare cu oxichelură de fosfor(V) la temperatură ridicată pentru a se obține produs **7.3**. Alți reactivi și condiții de cuplare pot fi folosite pentru a efectua această transformare. În plus, alți reactivi de deshidratare, cum ar fi reactiv Burgess sau anhidridă triflică, pot fi utilizate pentru această transformare.

SCHEMA 7



În plus, compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 8, în care acid **7.1** reacționează cu acil hidrazidă **7.2** în prezența HATU și NMM. Alți reactivi și condiții de cuplare pot fi folosite pentru a efectua această transformare. Amida rezultată este apoi tratată cu reactiv Lawesson și este încălzită la temperatură ridicată pentru a se obține produs tiadiazol **8.1**. Alți reactivi de tionare, cum ar fi P₄S₁₀ și hexametildisiloxan sau hexametildisilantian și solvenți, cum ar fi 1,4-dioxan, pot fi utilizate pentru această transformare. În plus, reactivi de deshidratare, cum ar fi PTSA, pot fi folosiți pentru a finaliza formarea heterociclului după tionare.

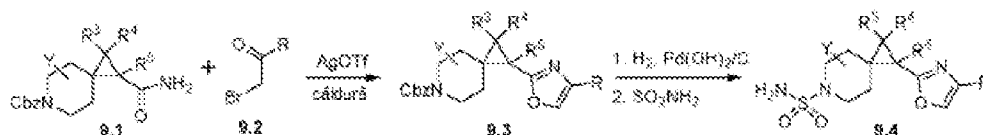
SCHEMA 8



În plus, compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 9, în care amidă **9.1** reacționează cu halocetonă **9.2** în prezența trifluormetansulfonatului de argint la temperatură ridicată pentru a se obține oxazol **9.3**. Alți acizi Lewis slabi, cum ar fi eterat de trifluorură de bor, și halogenuri, cum ar fi clorură sau iodură, pot fi folosite pentru a efectua această transformare. În plus, pot fi folosiți reactivi de deshidratare pentru a finaliza formarea oxazolului după cuplarea **9.1** și **9.2**. Ca și în Schema 6, o secvență

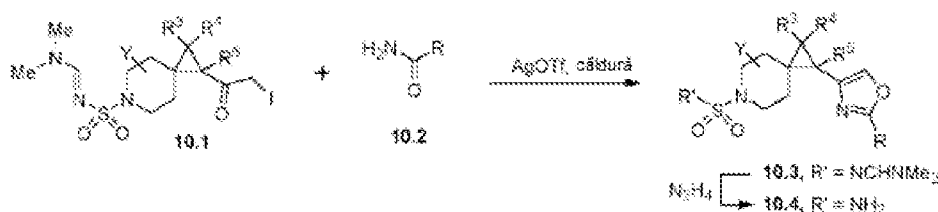
în două etape poate fi apoi folosită pentru a se obține sulfamidă **9.4**.

SCHEMA 9



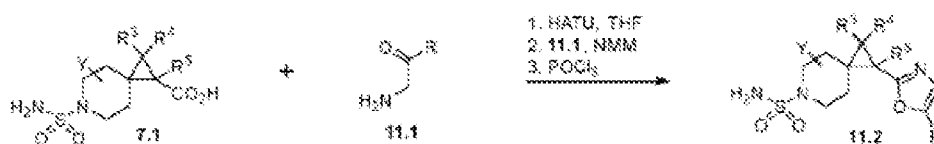
Alți compuși oxazol regioizomeri din prezenta invenție pot fi preparați în mod similar conform Schemei 10, în care halocetonă **10.1** reacționează cu amidă **10.2** în prezența trifluormetansulfonatului de argint la temperatură ridicată pentru a se obține oxazol **10.3**. Acizi Lewis slabi și alte halogenuri și solvenți pot fi folosite, de asemenea, pentru a efectua această transformare. În plus, pot fi folosiți reactivi de deshidratare pentru a finaliza formarea heterociclului după cuplarea **10.1** și **10.2**, și o bază amină poate fi inclusă pentru a sechestra acidul format în timpul reacției. Gruparea protectoare dimetilformamidină poate fi apoi îndepărtată prin tratare cu hidrazină pentru a se obține produsul **10.4**.

SCHEMA 10



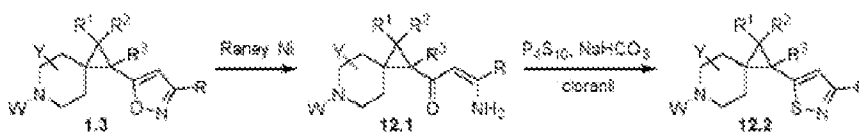
Alți compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 11, în care acid **7.1** reacționează cu HATU în tetrahidrofuran și apoi este tratat cu aminocetonă **11.1**, urmată de ciclodeshidratarea amidei rezultate prin tratare cu oxichelură de fosfor (V) pentru a se obține produs **11.2**. Alți reactivi și condiții de cuplare și deshidratare pot fi folosite pentru a efectua această transformare.

SCHEMA 11



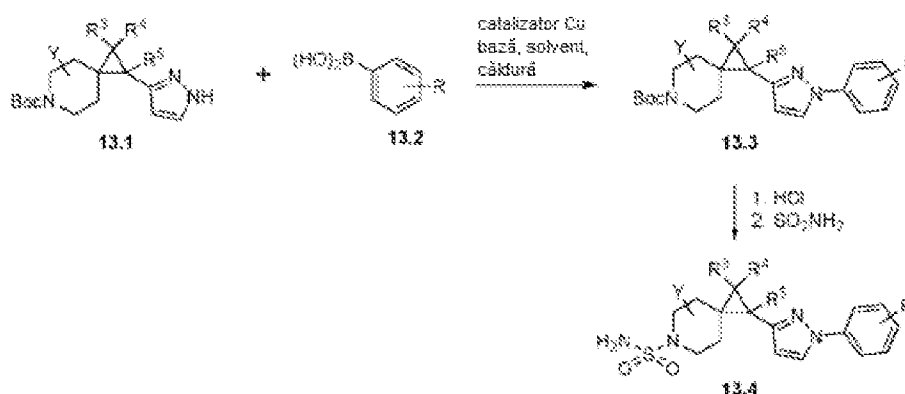
În plus, compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 12, în care izoxazol **1.3** este tratat cu nichel Raney pentru a se obține amidă vinilică **12.1**. Amida vinilică **12.1** poate reacționa apoi cu P_4S_{10} în prezența coranilului și a bicarbonatului de sodiu pentru a se obține izotiazol **12.1**. Alți reactivi de tionare, cum ar fi reactiv Lawesson, pot fi utilizați în această transformare.

SCHEMA 12



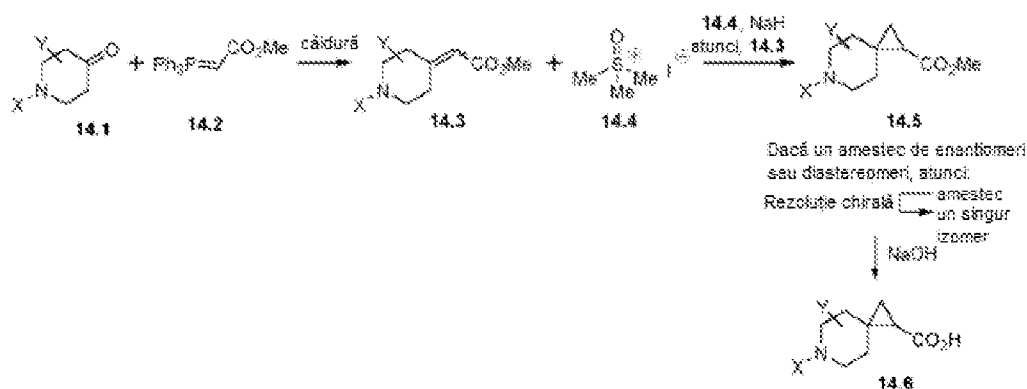
În plus, compuși din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 13, în care pirazol **13.1** reacționează cu acid aril boronic **13.2** în condiții catalizate cu cupru în prezența oxigenului pentru a se obține produs **13.3**. Ca alternativă, o halogenură de aril sau heteroaril poate fi utilizată în loc de **13.2** cu un catalizator, fie de paladiu, fie de cupru, în prezența unei baze și a unui ligand adecvat, în atmosferă inertă, pentru a forma produse similare cu **13.3**. Carbat **13.3** este apoi tratat cu HCl pentru a îndepărta gruparea protectoare Boc, și piperidina rezultată a reacționat cu sulfamidă pentru a se obține produs **13.4**. În această transformare pot fi utilizați, de asemenea, alți reactivi de sulfamilare (de ex., (clorsulfonil)carbat de *tert*-butil, urmat de îndepărtarea grupării Boc cu HCl).

SCHEMA 13



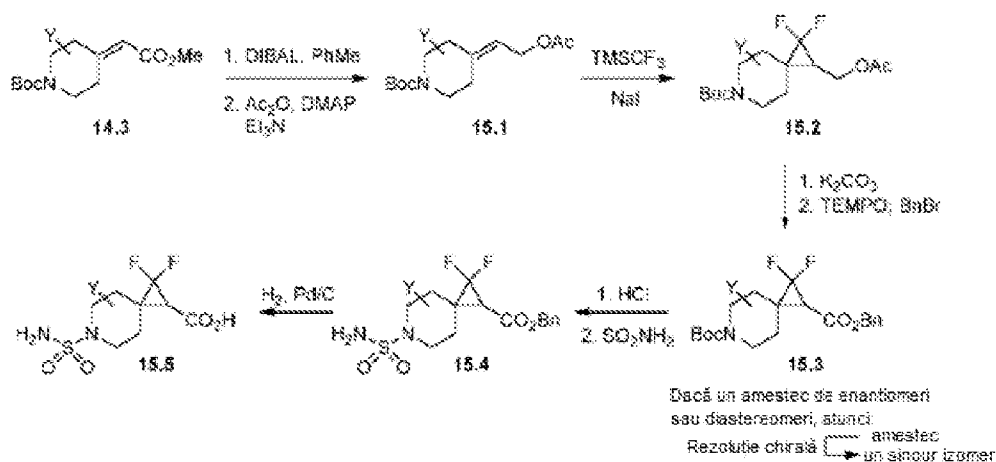
Intermediari de tip **14.6** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 14, care începe cu olefinare Wittig a cetonei **14.1** prin reacție cu fosforan **14.2** la temperatură ridicată pentru a se obține produs **14.3**. Ester nesaturat α,β **14.3** reacționează apoi cu ilura formată prin tratarea precursorului **14.4** cu hidru de sodiu pentru a se obține ciclopropan **14.5**. Alte baze, cum ar fi terț-butoxid de potasiu, pot fi folosite în această transformare. Ca alternativă, **14.1** poate fi transformat în olefină terminală corespundentă prin tratare cu metilentrifenilfosforan și apoi reacționează cu diazoacetat de etil în prezența unui catalizator de rodiiu, cupru sau paladiu pentru a forma analogul ester etilic al compusului **14.5**. Olefine tri- și tetra-substituie pot fi folosite în această ultimă transformare pentru a se obține ciclopropani cu un grad mai mare de substituție. Liganzi chirali pot fi folosiți în aceste reacții de inserare a carbenelor (cum ar fi (R,R) -(-)-2,2'-izopropilidenbis(4-terț-butil-2-oxazolină), utilizate în prezență de triflat de cupru (I) pentru a se obține produse îmbogățite enantiomeric sau diastereomeric. Ciclopropan **14.5** este apoi saponificat prin tratare cu hidroxid de sodiu pentru a se obține acid **14.6**.

SCHEMA 14



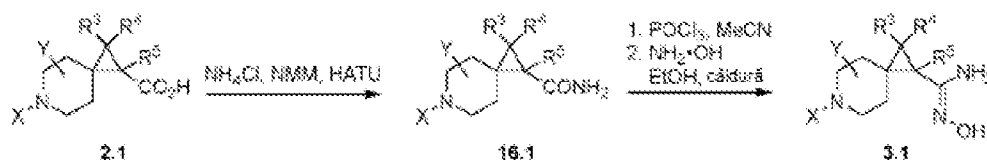
Intermediari de tip **15.5** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 15, care începe cu reducerea esterului nesaturat α,β **14.3** prin tratare cu DIBAL urmat de transformarea alcoolului alilic rezultat în acetatul **15.1** corespundent prin reacție cu anhidridă acetică în prezența DMAP și a trietilaminei. Alți reactivi reducători, reactivi de acetilare, și baze pot fi utilizate în această transformare. Acetat alilic **15.1** poate fi apoi difluorociclopropanat prin tratare cu (trimetilsilil)trifluormetan în prezență de iodură de sodiu pentru a se obține difluorociclopropan **15.2**. Alte surse de difluorocarbenă (cum ar fi (bromodifluormetil)trimetilsilan sau clorodifluoracetat de sodiu) și inițiatori (cum ar fi săruri de tetralchilamoniu) pot fi folosite în această transformare. Îndepărtarea grupării acetat de **15.2** poate fi realizată prin tratare cu carbonat de potasiu, și alcoolul rezultat este oxidat până la acidul corespundent prin reacție cu TEMPO. Acest acid poate fi apoi transformat în ester benzilic **15.3** prin tratare cu bromură de benzil. Ester **15.3** poate fi apoi tratat cu HCl pentru a îndepărta gruparea Boc, și piperidina rezultată reacționează cu sulfamidă pentru a se obține produs **15.4**. Îndepărtarea esterului benzilic poate fi realizată prin tratare cu paladiu pe cărbune în prezența hidrogenului pentru a se obține acid **15.5**.

SCHEMA 15



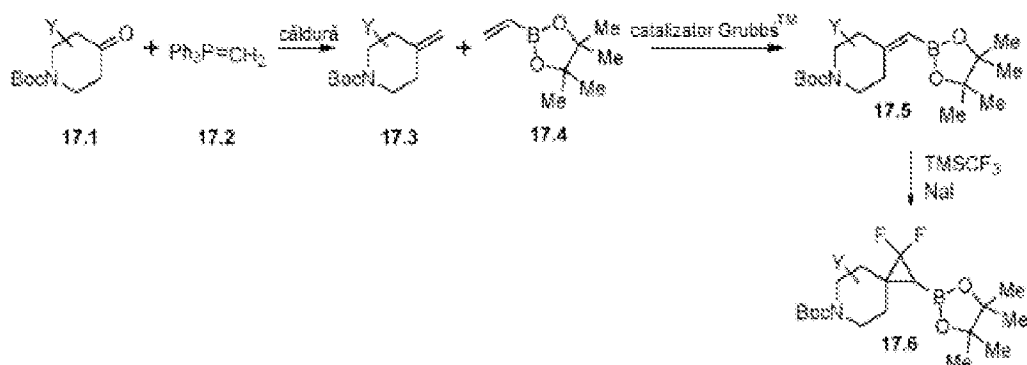
Intermediari de tip **3.1** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 16. Această secvență începe cu acid **2.1**, care se transformă în amidă **16.1** prin cuplare cu clorură de amoniu în prezența HATU și NMM (pot fi utilizați, de asemenea, alți reactivi și baze de cuplare pentru această reacție). Amidă **16.1** este apoi deshidratată cu POCl₃ (pot fi folosiți, de asemenea, alți reactivi de deshidratare) urmată de tratare a nitrilului rezultat cu hidroxilamină pentru a se obține oximă amidă **3.1**.

SCHEMA 16



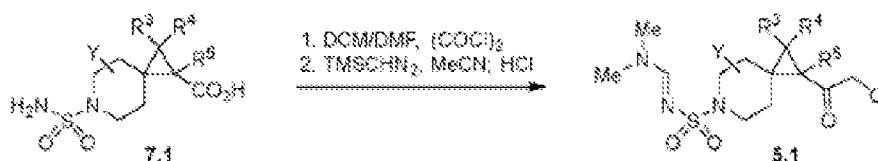
Intermediari de tip **17.6** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 17, care începe cu olefinarea Wittig a cetonei **17.1** prin reacție cu fosforan **17.2** la temperatură ridicată pentru a se obține olefină terminală **17.3**. Alchenă **17.3** reacționează apoi cu boronat de vinil **17.4** în prezența catalizatorului Grubbs™, a 2-a generație, pentru a se obține boronat de vinil **17.5**. Alți catalizatori de metateză încrucișată (cum ar fi catalizator Zhan sau catalizator Hoveyda-Grubbs) pot fi folosiți în această transformare. Boronat de vinil **17.5** poate fi apoi difluorociclopropanat prin tratare cu (trimetilsilil)trifluorometan în prezență de iodură de sodiu pentru a se obține difluorociclopropan **17.6**. Alte surse de difluorocarbenă (cum ar fi (bromodifluormetil)trimetilsilan sau clorodifluoracetat de sodiu) și inițiatori (cum ar fi săruri de tetraalchilamoniu) pot fi folosite în această transformare.

SCHEMA 17



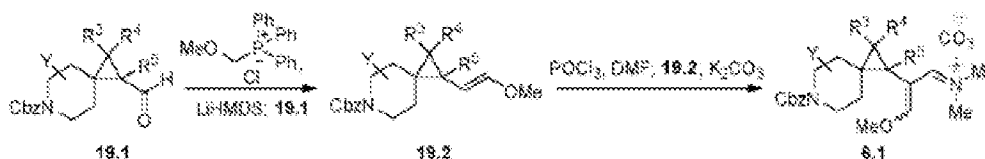
Intermediari de tip **5.1** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 18, în care o soluție de acid **7.1** în diclorometan și *N,N*-dimetilformamidă este tratată cu clorură de oxalil pentru a forma clorura de acil corespondentă. Această clorură de acil reacționează apoi cu (trimetilsilil)diazometan, urmată de HCl pentru a se obține clorocetonă. **5.1**. Această clorocetonă poate fi transformată în iodură corespondentă prin tratare cu iodură de sodiu în acetonă.

SCHEMA 18



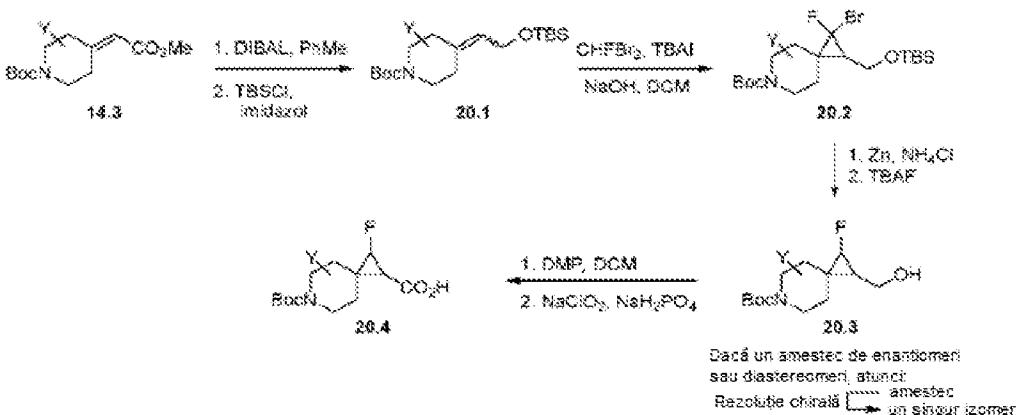
Intermediari de tip **6.1** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 19. Secvența începe cu tratarea clorurii de (metoximetil)trifenilfosfoniu cu LiHMDS și apoi reacția ilidei rezultate cu aldehydă **19.1** pentru a se obține enol eter **19.2**. Enol eter **19.2** poate fi apoi adăugat la reactiv Vilsmeier-Haack preformat (format prin tratarea DMF cu POCl₃) pentru a se obține sare de iminiu **6.1**.

SCHEMA 19



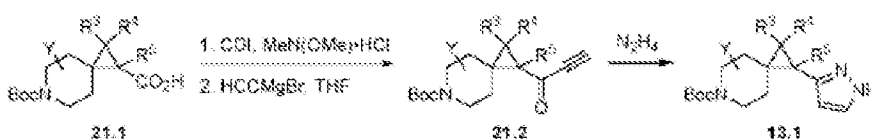
Intermediari de tip **20.4** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 20, care începe cu reducerea esterului nesaturat α,β **14.3** prin tratare cu DIBAL urmată de transformarea alcoolului alilic rezultat în eter silil **20.1** corespunzător prin reacție cu TBSCl în prezența imidazolului. În această transformare pot fi utilizați alți reactivi reducători, reactivi de silatare și baze. Eter silil alilic **20.1** poate fi apoi bromofluorociclopropanat prin tratare cu dibrom(fluor)metan în prezența TBAI și a hidroxidului de sodiu pentru a se obține bromofluorociclopropan **20.2**. Reducerea bromofluorociclopropanului **20.2** prin tratare cu Zn în prezență de clorură de amoniu poate fi apoi urmată de deprotejarea eterului silil prin reacție cu TBAF pentru a se obține alcoolul fluorociclopropan **20.3**. Oxidarea în două etape a alcoolului **20.3** poate fi realizată prin tratarea mai întâi cu DMP, urmată de reacția aldehidei rezultate cu clorit de sodiu pentru a se obține acid **20.4**.

SCHEMA 20



Intermediari de tip **13.1** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 21. Secvența începe cu tratarea acidului **21.1** cu CDI și reacția acil imidazolului rezultat cu clorhidrat de *N,O*-dimetilhidroxilamină pentru a se obține amida Weinreb corespunzătoare. Amida Weinreb poate fi apoi tratată cu bromură de etinilmagneziu pentru a se obține alchinil cetonă **21.2**. Alchinil cetonă **21.2** poate fi apoi tratată cu hidrazină pentru a se obține pirazol **13.1**.

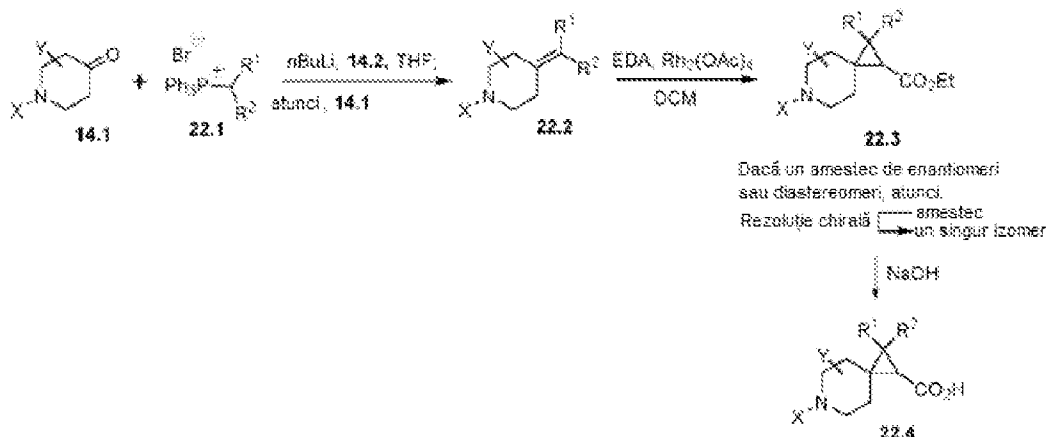
SCHEMA 21



Intermediari de tip **22.4** din prezenta invenție pot fi preparați conform Schemei 22, care începe cu tratarea a bromurii de trifenilfosfoniu **22.1** cu *n*-butyllitium și reacția ilidei rezultate cu piperidinonă **14.1** pentru a se obține alchenă **22.2**. Alchenă **22.2** poate reacționa apoi cu diazoacetat de etil în prezență de acetat de rodiiu pentru a se obține ciclopropan **22.3**. Alte metale, cum ar fi cupru sau paladiu, pot fi utilizate în această transformare. Liganzi chirali pot fi folosiți în aceste reacții de inserare a carbenelor (cum ar fi (*R,R*)-(-)-

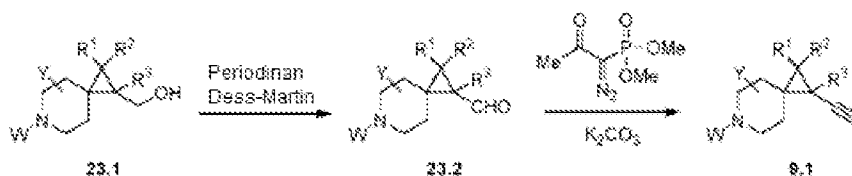
2,2'-izopropilidenbis(4-*tert*-butil-2-oxazolină), utilizată în prezență de triflat de cupru (I) pentru a se obține produse îmbogățite enantiomeric sau diastereomeric. Ciclopropan **22.3** este apoi saponificat prin tratare cu hidroxid de sodiu pentru a se obține acid **22.4**.

SCHEMA 22



Intermediari de tip alchină **1.1** pot fi preparați conform Schemei 23. Alcool **23.1** poate fi oxidat prin tratare cu periodinan Dess-Martin pentru a se obține aldehydă **23.2**. Alți reactivi oxidanți (cum ar fi reactiv Collin, PCC sau PDC) pot fi utilizați în aceste transformări. Aldehydă **23.2** poate reacționa apoi cu (1-diazo-2-oxopropil)fosfonat de dimetil în prezență de carbonat de potasiu pentru a se obține alchină **9.1**. Alte baze pot fi folosite în această transformare.

SCHEMA 23



Se înțelege că compușii și intermediarii din schemele de reacție de mai sus pot fi folosiți ca intermediari de sinteză în alte scheme care implică intermediari similari pentru a se obține compuși alternativi din prezenta invenție.

În unele cazuri, ordinea de efectuare a schemelor de reacție de mai sus poate fi variată pentru a facilita reacția sau pentru a evita produșii de reacție nedorite. În plus, pot fi utilizate diverse strategii cu grupare protectoare familiare pentru o persoană de specialitate în domeniul sintezei organice, pentru a facilita reacția sau pentru a evita produșii de reacție nedorite.

În unele cazuri, produsul final poate fi modificat suplimentar, de exemplu, prin manipularea substituenților. Aceste manipulări pot include, dar nu se limitează la, reacții de reducere, oxidare, alchilare, acilare și hidroliză care sunt cunoscute în mod obișnuit persoanelor de specialitate în domeniu.

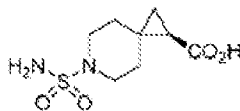
Următoarele exemple sunt furnizate astfel încât invenția să poată fi înțeleasă mai pe deplin. Aceste exemple sunt doar ilustrative și nu ar trebui interpretate ca limitând invenția în niciun fel. În cazul în care se produce un amestec racemic, enantiomerii pot fi separați utilizând condiții de rezoluție chirală în fază inversă sau normală SFC, fie după izolarea produsului final, fie la un intermediar adecvat, urmată de prelucrarea în mod individual a izomerilor individuali. Se înțelege că metodologiile alternative pot fi, de asemenea, folosite în sinteza acestor intermediari și exemple cheie. Metodologii asimetrice (de ex., cataliză chirală, auxiliare) pot fi utilizate acolo unde este posibil și adecvat. Alegerea exactă a reactanților, solvenților, temperaturilor și a altor condiții de reacție depinde de natura produsului dorit. Următoarele abrevieri sunt folosite pe tot parcursul textului:

Ac	acetil
AIBN	2,2'-azobisisobutironitril
Aq	após
Ar	aril
B ₂ (Pin) ₂	bis(pinacolato)diboron
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalenă

Bn	benzil
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonil
BOP	hexafluorofosfat de (benzotriazol-1-iloxi) <i>tris</i> (dimetilamino)fosfoniu
Br	Brom
BSA	albumină serică bovină
Bu	butil
Ca	calciu
CAN	azotat de amoniu ceriu (IV).
Cbz	carboxibenzil
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
D	dublet
DABCO	diazabicio[2.2.2]octan
DAST	trifluorură de (dietilamino)sulf
DBa	dibenzilidenacetonă
DBU	1,8-diazabicio[5.4.0]undec-7-enă
DCE	1,2-diclorețan
DCM	diclormetan
Dd	dublet de dublete
DIBAL	hidrură de diizobutilaluminu
DIEA	<i>N,N</i> -diizopropiletilamină
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamidă
DMAP	4-(dimetilamino)piridină
DMEM	mediu Eagle modificat de Dulbecco (glucoză crescută)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamidă
DMF-DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamidă dimetilacetal
DMP	periodinan Dess-Martin
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenuree
DMSO	dimetilsulfoxid
DPBF	1,3-difenilizobenzofuran
Dppf	1,1'- <i>bis</i> (difenilfosfino)ferocen
EDC	clorhidrat de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimidă
EDTA	acid etilendiaminotetraacetic
Eq	echivalent
ESI	ionizare prin electropulverizare
Et	etil
FBS	ser fetal bovin
H	ore
HATU	hexafluorofosfat de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N'</i> -tetrametiluroniu
HEPES	<i>N</i> -(2-hidroxietil)piperazina- <i>N'</i> -(acid 2-etansulfonic)
HMDS	hexametildisilazan
HMTA	hexametilentetramină
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol

HPLC	cromatografie de lichid de înaltă performanță
Hz	Hertz
Imid	imidazol
<i>i</i> -Pr	izopropil
<i>J</i>	constantă de cuplare
LAH	hidruură de litiu aluminiiu
LCMS	cromatografie de lichid - spectrometrie de masă
LDA	diizopropilamidă de litiu
m/z	raport masă/sarcină
M	multiplet
mCPBA	acid 3-cloroperbenzoic
Me	metil
Min	minute
MP	polistiren macroporos
Ms	metansulfonil
MTBE	metil <i>terț</i> -butil eter
MW	greutate moleculară
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimidă
NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimidă
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitiu
<i>n</i> -HexLi	<i>n</i> -hexillitiu
NMM	<i>N</i> -metil morfolină
NMP	1-metil-2-pirolidinonă
RMN	rezonanța magnetică nucleară
Oac	acetat
P	pentet
PBPB	perbromură de bromură de piridiniu
PBS	soluție salină tamponată cu fosfat
PCC	clorocromat de piridiniu
PDC	dicromat de piridiniu
Pd/C	paladiu pe cărbune
Ph	fenil
PIFA	[bis(trifluoracetoxi)iodo]benzen
PMBCl	clorură de 4-metoxibenzil
Psi	livre pe inch pătrat
<i>p</i> -Ts	4-toluensulfonil
PTSA	acid <i>para</i> -toluensulfonic
Py	piridil
Q	cvartet
Rt	temperatura camerei
S	singlet
SEM	2-trimetilsililetoximetil
SEMCl	clorură de 2-trimetilsililetoximetil

SFC	cromatografie de fluid supercritic
SM	materie primă
T	triplet
T3P	trioxid de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6
TBAF	fluorură de <i>n</i> -tetrabutylamoniu
TBAI	iodură de <i>n</i> -tetrabutylamoniu
TBS	<i>terț</i> -butildimetilsilil
TBSCI	clorură de <i>terț</i> -butildimetilsilil
TBDPS	<i>terț</i> -butildifenilsilil
TBDPSCI	clorură de <i>terț</i> -butildifenilsilil
<i>t</i> -Bu	<i>terț</i> -butil
TCCA	acid tricloroizocianuric
TEA	trimetilamină
TFA	acid trifluoracetic
Tf	trifluormetansulfonil
TCFH	hexafluorofosfat de tetrametilcloroformamidiniu
THF	tetrahidrofuran
TMG	tetrametilguanidină
TMSD	trimetilsilildiazometan
Tri syl	2,4,6-triizopropilbenzensulfonil
V/V	volum per volum
X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil

INTERMEDIAR 1Acid (1R)-6-sulfamoyl-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxylic**5 Etapa A: (1R)-6-Azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil**

La o soluție de (1R)-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-benzil 1-etil (44,6 g, 141 mmoli) (Brown și colab. J. Med. Chem. (2014) 57:733-758) în metanol (400 mL) a fost adăugat hidroxid de paladiu (20% g/g, pe cărbune activat, 4,94 g, 7,03 mmoli). Vasul de reacție a fost evacuat și umplut cu hidrogen (circa 1 atm), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatură ambiantă timp de 18 ore.

10 Amestecul de reacție a fost filtrat printr-un strat de Celite®, a fost spălat cu metanol, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 184,3 [M+H].

15 Etapa B: (1R)-6-Sulfamoyl-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil

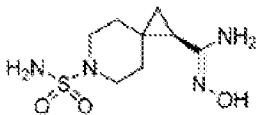
La o soluție de (1R)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil (25,6 g, 140 mmoli) în 1,4-dioxan (400 mL) a fost adăugată sulfamidă (40,7 g, 423 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 95 °C și a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. A fost adăugată sulfamidă (9,00 g, 93,7 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatură ambiantă, a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și a

20 fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul brut a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de metanol: diclormetan - 0:100 până la 5:95 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 263,1 [M+H].

Etapa C: Acid (1R)-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

La o soluție de (1R)-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil (50,0 g, 191 mmoli) în tetrahidrofuran (270 mL) și metanol (135 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2 M, 286 mL, 572 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 zile la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă cu gheață (200 ml), și amestecul rezultat a fost ajustat lent la pH = 5 cu o soluție apoasă de acid clorhidric (12 M) și a fost extras cu acetat de etil (3 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate

suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 235,1$ [M+H].

INTERMEDIAR 2**(1R)-N'-Hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă****Etapa A: (1R)-6-Sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă**

La o soluție de acid (1R)-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 1) (1,20 g, 2,93 mmoli) în diclormetan (14 mL) au fost adăugate HATU (1,15 g, 3,02 mmoli), clorură de amoniu (0,392 g, 7,32 mmoli) și N-metilmorfolină (1,13 mL, 10,3 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat, a fost spălat cu diclormetan și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate

suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 234,0$ [M+H].

Etapa B: (1R)-1-Ciano-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

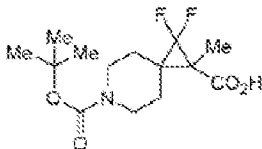
La o soluție de (1R)-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă (1,84 g, 7,89 mmoli) în acetonitril (39 mL) a fost adăugată oxiclurură de fosfor (1,47 mL, 15,8 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost adăugată apă, și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost concentrate la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate

suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 216,1$ [M+H].

Etapa C: (1R)-N'-Hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă

La o soluție de (1R)-1-ciano-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (1,30 g, 6,04 mmoli) în metanol (14 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxilamină (50% g/g, 3,50 mL, 57,1 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x). Extractele organice combinate au fost concentrate la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate

suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 249,1$ [M+H].

INTERMEDIAR 3**Acid 6-(tert-butoxycarbonil)-2,2-difluor-1-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic****Etapa A: 2,2-Difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-tert-butil 1-metil**

La o soluție de acid 6-(tert-butoxycarbonil)-2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (descriș în intermediarul 10) (1,0 g, 3,43 mmoli) în metanol (4 mL) și diclormetan (20 mL) a fost adăugată o soluție de (trimetilsilil)diazometan în hexan (2 M, 9,44 mL, 18,9 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugat metanol (15 mL), și amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 95:5, pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 250,0$ [M-tBu+H].

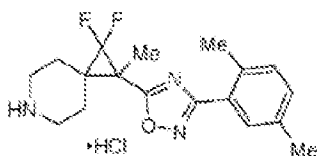
Etapa B: 2,2-Difluor-1-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-tert-butil 1-metil

La o soluție de 2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-metil (200 mg, 0,66 mmoli) și iodometan (0,85 mL, 13,6 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL) la -78 ° C a fost adăugată o soluție de diizopropilamidă de litiu în tetrahidrofuran și hexani (2 M 0,98 mL, 1,97 mmoli), și amestecul a fost lăsat să se agite la -78 ° C timp de 15 minute, apoi a fost încălzit la temperatură ambiantă și a fost lăsat să se agite timp de 30 de minute. A fost adăugată o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (3 mL) și apă (5 mL), și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (3 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și au fost filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 95:5, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 264,0 [M-tBu+H].

Etapă C: Acid 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-difluor-1-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

La o soluție de 2,2-difluor-1-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-metil (130 mg, 0,41 mmoli) în metanol (3 mL), tetrahidrofuran (3 mL) și apă (1,5 mL) a fost adăugat hidroxid de sodiu (163 mg, 4,07 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și a fost adăugată apă (5 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (5 ml). Faza apoasă a fost ajustată la pH = 3 cu o soluție apoasă de acid clorhidric (2 M) și a fost extrasă cu acetat de etil (3 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (10 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare.

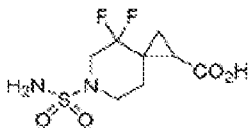
INTERMEDIAR 4



Clorhidrat de 1-[3-(2,5-dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-2,2-difluor-1-metil-6-azaspiro[2,5]octan

Urmând în principal procedurile descrise la Intermediar 17, dar utilizând acid 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-difluor-1-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 3) în loc de 2-{3-[2-(difluormetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil, și N-hidroxi-2,5-dimetilbenzimidamidă în loc de 2-(difluorometoxi)-*N'*-hidroxipiridin-4-carboximidamidă, a fost obținut compusul din titlu. MS: m/z = 334,0 [M+H].

INTERMEDIAR 5



Acid 4,4-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

Etapă A: 4-[2-(Benziloxi)-2-oxoetiliden]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilat de 6-*tert*-butil 1-metil

La o soluție de 3,3-difluor-4-oxopiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (1,0 g, 4,3 mmoli) în toluen (20 mL) a fost adăugat 2-(trifenilfosforaniliden)acetat de benzil (2,62 g, 6,38 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 110 ° C și a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat (sulfat de magneziu) și filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 312,1 [M-tBu+H].

Etapă B: 4,4-Difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-benzil

La un amestec de hidrură de sodiu (dispersie 60% în ulei mineral, 0,196 g, 4,90 mmoli) și dimetilsulfoxid (15 mL) la 10 ° C a fost adăugată o soluție de iodură de trimetilsulfoxoniu în dimetilsulfoxid (5,2 M, 10 mL), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 10 ° C timp de 2 ore. A fost adăugată o

soluție de 4-[2-(benziloxi)-2-oxoetiliden]-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil în dimetilsulfoxid (6,6 M, 5 mL), și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatură ambiantă și a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de magneziu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 80:20 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 326,2$ [M-tBu+H].

Etapă C: Clorhidrat de 4,4-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil

La o soluție de 4,4-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-benzil (312 mg, 0,818 mmoli) în acetat de etil (2 mL) a fost adăugată o soluție de HCl în 1,4-dioxan (4 M, 1,0 mL, 4,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 282,2$ [M+H].

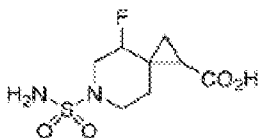
Etapă D: 4,4-Difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil

La o soluție de clorhidrat de 4,4-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil (255 mg, 0,802 mmoli) în 1,4-dioxan (4 mL) au fost adăugate sulfamidă (231 mg, 2,41 mmoli) și trietilamină (0,168 mL, 1,20 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C și a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 95:4:1 până la 50:38:12 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 361,2$ [M+H].

Etapă E: Acid 4,4-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

Într-un vas care conține 4,4-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil (250 mg, 0,694 mmoli) într-o atmosferă inertă au fost adăugate succesiv paladiu pe cărbune activat (10% g/g, 74 mg, 0,069 mmoli) și metanol (3,5 mL). Amestecul de reacție a fost plasat într-o atmosferă de hidrogen (*circa* 1 atm) și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat pe un strat de Celite®, a fost spălat cu metanol, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. MS: $m/z = 271,1$ [M+H].

INTERMEDIAR 6



Acid 6-(*tert*-butoxycarbonil)-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

Etapă A: 3-Fluor-4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 3-fluor-4-oxopiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (10,0 g, 46,0 mmoli) în toluen (115 mL), într-un vas sigilabil, a fost adăugat 2-(trifenilfosforaniliden)acetat de metil (26,2 g, 78 mmoli), și vasul a fost sigilat. Amestecul de reacție a fost încălzit la 140 °C și a fost lăsat să se agite timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și au fost adăugați hexani la reziduu. Amestecul rezultat a fost filtrat, a fost spălat cu hexani, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 218,1$ [M-tBu+H].

Etapă B: 4-Fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-metil

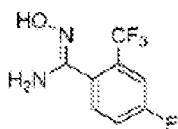
Într-un vas care conține hidrură de sodiu (60% dispersie în ulei mineral, 2,51 g, 62,7 mmoli) și dimetilsulfoxid (200 mL) la 0°C a fost adăugată în porții iodură de trimetilsulfoxoniu (14,26 g, 64,8 mmoli) pe parcursul a 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatură ambiantă și a fost agitat timp de 3 ore. O soluție de 3-fluor-4-(2-metoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (6,03 g, 22,1 mmoli) în dimetilsulfoxid (50 mL) a fost adăugată prin picurare și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost adăugat lent la un amestec de gheață și soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (225 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 200 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (2 x 100 mL) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 x 100 mL), au fost uscate (sulfat de magneziu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe

silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 60:40 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 232,1$ [M-tBu+H].

Etapă C: Acid 6-(*tert*-butoxicarbonil)-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

- 5 La o soluție de 4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-metil (4,86 g, 16,9 mmoli) în tetrahidrofuran (64 mL) și metanol (20 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1 M, 34 mL, 34 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 55 °C și a fost lăsat să se agite timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată o soluție apoasă de HCl (12,1 M, 2,79 mL, 34,0 mmoli). Amestecul a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost co-evaporat
- 10 cu acetonitril (2 x). Reziduul a fost dizolvat în acetat de etil (100 mL), a fost spălat cu apă (15 mL), a fost uscat (sulfat de magneziu) și filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 218,1$ [M-tBu+H].

INTERMEDIAR 7

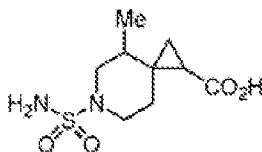


- 15 **4-Fluor-N'-hidroxi-2-(trifluormetil)benzencarboximidamidă**

La o soluție de 4-fluor-2-(trifluormetil)benzonitril (15,0 g, 79,3 mmoli) în metanol (190 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxilamină (50% g/g, 48 mL, 783 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C și a fost lăsat să se agite timp de 21 de ore. Amestecul de reacție a fost răcit și concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 70:30 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 223,3$ [M+H].

20

INTERMEDIAR 8



Acid 4-metil-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

Etapă A: 3-Metil-4-metilidenepiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

- 25 La o soluție de 3-metil-4-oxopiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (2,95 g, 13,9 mmoli) în dimetilsulfoxid (45 mL) au fost adăugate succesiv bromură de metiltrifenilfosfoniu (7,42 g, 20,8 mmoli) și *tert*-butoxid de potasiu (2,33 g, 20,8 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 16 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (200 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 300 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă
- 30 saturată de clorură de sodiu (150 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 70:30 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 212,2$ [M+H].

Etapă B: 4-Metil-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-etil

- 35 La o soluție de 3-metil-4-metilidenpiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (2,78 g, 13,2 mmoli) în diclormetan (42 mL) a fost adăugat dimer de acetat de rodiu (II) (0,582 g, 1,32 mmoli). O soluție de diazoacetat de etil în diclormetan (2,19 M, 18,0 mL, 39,4 mmoli) a fost adăugată prin picurare pe parcursul a 75 min la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (100 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă
- 40 saturată de clorură de sodiu (60 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 60:40 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 298,2$ [M+H].

Etapă C: 4-Metil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil

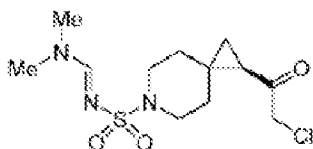
- 45 La o soluție de 4-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-etil în 1,4-dioxan (63 mL) a fost adăugată o soluție de HCl în 1,4-dioxan (4 M, 31,5 mL, 126 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 3 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare.

Etapă D: 4-Metil-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil

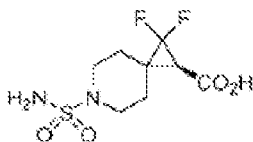
La o soluție de 4-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil (3,07 g, 13,1 mmoli) în 1,4-dioxan (50 mL) au fost adăugate sulfamidă (3,78 g, 39,3 mmoli) și trietilamină (2,74 mL, 19,7 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 110°C și a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost turnat în apă (100 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 150 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (100 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de diclormetan:metanol - 100:0 până la 95:5 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 277,2$ [M+H].

Etapă E: Acid 4-metil-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

La o soluție de 4-metil-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de etil (5,63 g, 21,5 mmoli) în tetrahidrofuran (36 mL) și metanol (18 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (2 M, 37,0 mL, 74,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat se amestece timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (70 mL), și amestecul rezultat a fost spălat cu dietil eter (50 mL). Stratul apos a fost ajustat la pH = 5 cu o soluție apoasă de acid clorhidric (12 M) și a fost extras cu acetat de etil (2 x 200 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 249,1$ [M+H].

INTERMEDIAR 9**(1R)-1-(Cloracetil)-N-[(dimetilamino)metiliden]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

La o soluție de acid (1R)-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 1) (500 mg, 2,13 mmoli) în diclormetan (5 mL) și *N,N*-dimetilformamidă (0,1 mL) la 0°C a fost adăugată clorură de oxalil (0,558 mL, 6,51 mmoli). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatură ambiantă și a fost agitat timp de 10 minute. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în acetonitril (6 mL), a fost răcit la 0°C și a fost adăugată o soluție de (trimetilsilil)diazometan (2 M, 3,90 mL, 7,80 mmoli). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatură ambiantă și a fost agitat timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și a fost adăugată o soluție de acid clorhidric în 1,4-dioxan (4 M, 2,92 mL, 11,7 mmoli). Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatură ambiantă și a fost agitat timp de 1 oră. A fost adăugată o soluție de bicarbonat de sodiu apos saturat și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 322,0$ [M+H].

INTERMEDIAR 10**Acid (1R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic****Etapă A: 4-(2-Metoxi-2-oxoetiliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil**

La o soluție de 4-oxopiperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (8,40 g, 42,2 mmoli) în toluen (100 ml) a fost adăugată 2-(trifenilfosforaniliden)acetat de metil (17,6 g, 52,7 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 110 °C și a fost lăsat se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Au fost adăugați hexani la reziduu și amestecul rezultat a fost filtrat, a fost spălat cu hexani, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 200,1$ [M-tBu+H].

Etapă B: 4-(2-Hidroxiethyliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 4-(2-metoxi-2-oxoethyliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (7,54 g, 29,5 mmoli) în tetrahidrofuran (60 mL) la -78 °C a fost adăugată prin picurare o soluție de hidrură de diizobutilamoniu în tetrahidrofuran (1 M, 60,0 mL, 60,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la -78 °C. Amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la 0 °C și a fost agitat timp de 1 oră. A fost adăugată prin picurare o soluție de hidrură de diizobutilamoniu în tetrahidrofuran (1 M, 40,0 mL, 40,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să stea la 0 °C timp de 18 ore. O soluție apoasă de sare Rochelle (0,5 M) a fost adăugată lent, și amestecul rezultat a fost diluat cu apă și a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de magneziu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 195,2 [M+Na-tBu].

Etapă C: 4-(2-Acetoxiethyliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 4-(2-hidroxiethyliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (5,80 g, 25,5 mmoli) în diclormetan (100 mL) au fost adăugate succesiv piridină (4,13 mL, 51,0 mmoli), 4-dimetilaminopiridină (0,312 g, 2 mmoli) și anhidridă acetică (4,82 mL, 51,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 25:75 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 292,2 [M+Na].

Etapă D: 2-(Acetoximetil)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 4-(2-acetoxiethyliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (3,23 g, 12,0 mmoli) în tetrahidrofuran (30 mL), într-un vas sigilabil, într-o atmosferă de azot, au fost adăugate succesiv iodură de sodiu (0,899 g, 6,00 mmoli) și trimetil(trifluormetil)silan (4,43 mL, 30,0 mmoli). Vasul a fost sigilat și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, au fost adăugate iodură de sodiu (0,899 g, 6,00 mmoli) și trimetil(trifluormetil)silan (4,43 mL, 30,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 264,1 [M-tBu+H].

Etapă E: 1,1-Difluor-2-(hidroximetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 2-(acetoximetil)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (5,68 g, 17,8 mmoli) în metanol (50 mL) a fost adăugat carbonat de potasiu (7,37 g, 53,4 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat, a fost spălat cu metanol, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Au fost adăugate acetat de etil și apă, straturile au fost separate, și stratul apos a fost ajustat la pH = 5 și a fost extras cu acetat de etil. Extractul organic a fost uscat (sulfat de magneziu) și filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 222,1 [M-tBu+H].

Etapă F: Acid 6-(*tert*-butoxicarbonil)-22-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

La o soluție de 1,1-difluor-2-(hidroximetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (4,93 g, 17,9 mmoli) în acetonitril (100 mL) au fost adăugate succesiv hidrat de 4-metilmorfolin-4-oxid (24,0 g, 178 mmoli) și perrutenat de tetrapropilamoniu (0,625 g, 1,78 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu o soluție apoasă de acid clorhidric (1 M) și a fost extras cu acetat de etil. Stratul apos a fost diluat cu apă și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost extras cu acetat de etil și extractele organice combinate au fost filtrate pe un strat de Celite® și au fost concentrate la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 236,1 [M-tBu+H].

Etapă G: 2,2-Difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-*tert*-butil 1-benzil

La o soluție de acid 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (5,18 g, 17,9 mmoli) în *N,N*-dimetilformamidă (100 mL) au fost adăugate succesiv HATU (10,1 g, 26,7 mmoli), alcool benzilic (2,77 mL, 26,7 mmoli) și diizopropiletilamină (9,32 mL, 53,3 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatură ambiantă timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu)

și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 326,2$ [M-tBu+H].

5 **Etapă H: Clorhidrat de 2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil**

La o soluție de 2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-terț-butil 1-benzil (4,70 g, 12,3 mmoli) în acetat de etil (25 ml) a fost adăugată o soluție de acid clorhidric în 1,4-dioxan (4 M, 12,3 mL, 49,3 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate

10 suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 282,2$ [M+H].

Etapă I: 22-Difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de (1R)-benzil

La o soluție de clorhidrat de 2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil (3,92 g, 12,3 mmoli) în 1,4-dioxan (60 mL) au fost adăugate trietilamină (2,58 mL, 18,5 mmoli) și sulfamidă (3,56 g, 37,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C și a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată sulfamidă (3,56 g, 37,0 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și la reziduu au fost adăugate acetat de etil și apă. Stratul apos a fost extras cu acetat de etil, și extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de magneziu) și filtrate, și filtratul a fost

20 concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 52:36:12 pentru a se obține compusul racemic din titlu. Racematul a fost dizolvat prin SFC, utilizând o coloană ChiralPak AD-H și prin eluare cu metanol: dioxid de carbon - 40:60. Primul vârf major de eluat a fost 2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de (1R)-benzil, compusul din titlu, și al doilea vârf major de eluat a fost 2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de (1S)-benzil. MS: $m/z = 361,2$ [M+H].

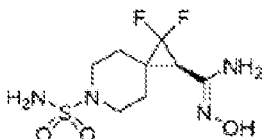
Etapă J: Acid (1R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

Într-un vas care conține 2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de (1R)-benzil (1,20 g, 3,33 mmoli) a fost adăugat paladiu pe cărbune activat (10% g/g, 0,354 g, 0,333 mmoli) într-o

30 atmosferă inertă. A fost adăugat metanol (17 ml), și amestecul de reacție a fost plasat într-o atmosferă de hidrogen (*circa* 1 atm) și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat pe un strat de Celite®, a fost spălat cu metanol, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 271,1$ [M+H].

35

INTERMEDIAR 11



(1R)-2,2-Difluor-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă

Etapă A: (1R)-2,2-Difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă

La o soluție de acid (1R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 10) (10,8 g, 40,0 mmoli) în diclormetan (200 mL) și dimetilsulfoxid (11 ml) au fost adăugate succesiv clorură de amoniu (6,5 g, 122 mmoli), HATU (18,3 g, 48,0 mmoli) și N-metilmorfolină (20 mL, 182 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și a fost filtrat, și precipitatul a fost uscat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 270,1$ [M+H].

45

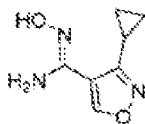
Etapă B: (2R)-2-Ciano-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (1R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă (6,16 g, 22,9 mmoli) în acetonitril (100 mL) a fost adăugată prin picurare oxichelură de fosfor (4,26 mL, 45,8 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 80°C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată lent o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 293,1$ [M+CH₃CN+H].

50

Etapa C: (1R)-22-Difluor-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă

La o soluție de (2R)-2-ciano-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (320 mg, 1,27 mmoli) în metanol (4 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxilamină (50% g/g, 1,00 mL, 16,3 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 zile la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 285,2 [M+H].

INTERMEDIAR 12**3-ciclopropil-N'-hidroxiizoxazol-4-carboximidamidă****Etapa A: 3-Ciclopropilizoxazol-4-carboxamidă**

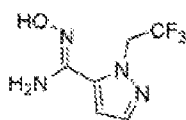
La o soluție de acid 3-ciclopropilizoxazol-4-carboxilic (0,758 g, 4,95 mmoli) în diclormetan (22 mL) și dimetilsulfoxid (2,2 mL) au fost adăugate HATU (2,06 g, 5,42 mmoli), clorură de amoniu (0,545 g, 10,2 mmoli) și N-metilmorfolină (1,60 mL, 14,6 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (4 x 20 mL) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 x 20 mL), a fost uscat (sulfat de magneziu) și filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 60:30:10 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 153,2 [M+H].

Etapa B: 3-Ciclopropilizoxazol-4-carbonitril

La o soluție de 3-ciclopropilizoxazol-4-carboxamidă (330 mg, 2,17 mmoli) în acetonitril (11 mL) a fost adăugată oxiclurură de fosfor (0,404 mL, 4,34 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1,3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugat lent la o soluție apoasă saturată rece de bicarbonat de sodiu (30 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 x 15 mL), au fost uscate (sulfat de magneziu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în următoarele etape. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 9,75 (s, 1 H), 2,13 - 2,06 (m, 1 H), 1,18 - 1,10 (m, 2 H), 1,03 - 0,97 (m, 2 H).

Etapa C: 3-Ciclopropil-N'-hidroxiizoxazol-4-carboximidamidă

La o soluție de 3-ciclopropilizoxazol-4-carbonitril (230 mg, 1,72 mmoli) în etanol (5,80 mL) a fost adăugată hidroxilamină (0,841 mL, 13,7 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost co-evaporat cu etanol (3 x) și acetonitril (2 x) pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 168,1 [M+H].

INTERMEDIAR 13**N'-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-carboximidamidă****Etapa A: 1-(2,2,2-Trifluoretil)-1H-pirazol-5-carboxamidă**

La o soluție de acid 1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-carboxilic (388 mg, 2,00 mmoli) în diclormetan (9,5 mL) și dimetilsulfoxid (0,50 mL) au fost adăugate succesiv clorură de amoniu (267 mg, 5,00 mmoli), HATU (837 mg, 2,20 mmoli) și N-metilmorfolină (0,660 mL, 6,00 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 16 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă și straturile au fost separate. Stratul apos a fost extras cu diclormetan și extractele organice combinate

au fost concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 52:36:12 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 194,1$ [M+H].

5 **Etapă B: 5-Ciano-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol**

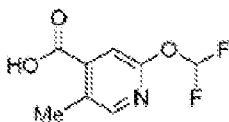
La o soluție de 1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-carboxamidă (365 mg, 1,89 mmoli) în acetonitril (10 ml) a fost adăugată prin picurare oxiclurură de fosfor (0,352 ml, 3,78 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost adăugată prin picurare oxiclurură de fosfor (0,352 mL, 3,78 mmoli), și amestecul de reacție
10 a fost încălzit la 85 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatură ambiantă și a fost adăugată lent o soluție de bicarbonat de sodiu apos saturat. Amestecul a fost diluat cu apă și a fost extras cu acetat de etil (3 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și au fost concentrate la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare.

15

Etapă C: (R)-N'-Hidroxi-1-(222-trifluoretil)-1H-pirazol-5-carboximidamidă

La o soluție de 5-ciano-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol (135 mg, 0,771 mmoli) în metanol (1,6 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxilamină (50% g/g, 0,400 mL, 6,53 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 65 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 209,1$ [M+H].
20

INTERMEDIAR 14



Acid 2-(difluorometoxi)-5-metilizonicotinic

25 **Etapă A: 5-Brom-2-(difluormetoxi)izonicotinat de metil**

La o soluție de 5-brom-2-hidroxiizonicotinat de metil (2,00 g, 8,62 mmoli) în acetonitril (100 ml) a fost adăugat clordifluoracetat de sodiu (4,00 g, 26,2 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de acetat de etil:hexani - 0:100 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 284,0$ [M+H].
30

Etapă B: 2-(Difluormetoxi)-5-metilizonicotinat de metil

La o soluție de 5-brom-2-(difluormetoxi)izonicotinat (282 mg, 1,00 mmoli) și fosfat de potasiu (424 mg, 2,00 mmoli) în 1,4-dioxan (4,50 mL) și apă (0,50 mL) au fost adăugate diclorură de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferocen paladiu (65,2 mg, 0,100 mmoli) și 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (251 mg, 2,00 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost filtrat printr-un strat de Celite®, a fost spălat cu 1,4-dioxan, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de acetat de etil:hexani - 0:100 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 218,1$ [M+H].
40

Etapă C: Acid 2-(difluormetoxi)-5-metilizonicotinic

La o soluție de 2-(difluormetoxi)-5-metilizonicotinat de metil (110 mg, 0,507 mmoli) în tetrahidrofuran (1,5 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1 M, 1,52 mL, 1,52 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 40 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost ajustat la pH = 1 cu o soluție apoasă de acid clorhidric (1 M), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil. Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 204,1$ [M+H].
50

INTERMEDIAR 15**(1R)-1-{1-[3-(Trifluoromethoxy)fenil]-1H-pirazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan****Etapa A: Acid (1R)-6-r(benziloxi)carbonil]-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic**

La o soluție agitată de (1R)-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de 6-benzil 1-etil (Brown și colab. J. Med. Chem. (2014) 57:733-758) (2,0 g, 6,3 mmoli) în etanol (30 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1 M, 19 mL, 19 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și concentrat la presiune redusă. A fost adăugată apă (20 mL), și amestecul rezultat a fost ajustat la pH = 4 prin adăugarea unei soluții apoase de acid clorhidric (2 M). Stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 x 20 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 290,0 [M+H].

Etapa B: (1R)-1-(Hidroximetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil

La o soluție de acid (1R)-6-((benziloxi)carbonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (100 mg, 0,35 mmoli) în tetrahidrofuran (2 mL) la 0 °C a fost adăugat complex de boran sulfură de dimetil în tetrahidrofuran (10 M, 0,07 mL, 0,7 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore la 0 °C. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatură ambiantă și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. A fost adăugat lent metanol până când a încetat degajarea de gaz, și amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 276,1 [M+H].

Etapa C: (1R)-1-Formil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil

La o soluție de (1R)-1-(hidroximetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil (70 mg, 0,25 mmoli) în diclormetan (3 mL) a fost adăugat periodinan Dess-Martin (162 mg, 0,382 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. A fost adăugată apă (5 mL), și stratul apos a fost extras cu diclormetan (2 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 274,1 [M+H].

Etapa D: (1S)-1-(2-Metoxivinil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil

La o soluție de clorură de (metoximetil)trifenilfosfoniu (188 mg, 0,55 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL) la -78 °C a fost adăugată o soluție de bis(trimetilsilil)amidă de litiu în tetrahidrofuran (1 M, 0,531 mL, 0,531 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore at -78 °C. A fost adăugat (1R)-1-formil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil (50 mg, 0,18 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatură ambiantă și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. A fost adăugată apă (5 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 302,1 [M+H].

Etapa E: Carbonat de N-[2-{(1R)-6-[(benziloxi)carbonil]-6-azaspiro[2,5]oct-1-il}-3-metoxiprop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanaminu

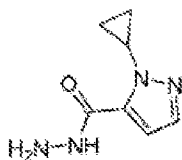
La o soluție de N,N-dimetilformamidă (0,032 mL, 0,42 mmoli) în cloroform (1 mL) la 0 °C a fost adăugată oxiclurură de fosfor (0,039 mL, 0,42 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 40 °C și a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la 0 °C și a fost adăugat 1-(2-metoxivinil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de (1S)-benzil (25 mg, 0,08 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 0°C și a fost adăugată o soluție apoasă de carbonat de potasiu (0,83 M, 1 mL, 0,83 mmoli). Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (3 mL) și stratul apos a fost extras cu diclormetan (2 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 357,1 [M+H].

Etapă F: (1R)-1-{1-[3-(Trifluormetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil

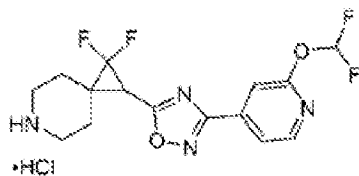
La o soluție de carbonat de (*R*)-*N*-(2-(6-((benziloxi)carbonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-il)-3-metoxialiliden)-*N*-metilmetanaminu (150 mg, 0,42 mmoli) în metanol (4 mL) au fost adăugate (3-(trifluormetoxi)fenil)hidrazină (806 mg, 4,20 mmoli) și o soluție apoasă de acid clorhidric (2 M, 2,10 mL, 4,20 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH = 10 cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 472,1 [M+H].

Etapă G: (1R)-1-{1-[3-(Trifluormetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan

La o soluție de (1R)-1-{1-[3-(trifluormetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil (150 mg, 0,32 mmoli) în metanol (5 mL) și acetat de etil (5 mL) a fost adăugat hidroxid de paladiu pe cărbune activat (10% g/g, 22,3 mg, 0,032 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite într-o atmosferă de hidrogen (25 psi) timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite® și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 338,1 [M+H].

INTERMEDIAR 16**1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-carbohidrazidă**

La o soluție de acid 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carboxilic (300 mg, 1,97 mmoli) în diclormetan (4,0 mL) a fost adăugată o soluție de clorură de oxalil în diclormetan (2 M, 2,96 mL, 5,92 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă. Au fost adăugate succesiv diclormetan (4,0 mL) și metanol (0,16 mL, 3,94 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în etanol (2,0 mL) și a fost adăugată hidrazină (0,60 mL, 19 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de diclormetan:metanol - 100:0 până la 95:5 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 167,0 [M+H].

INTERMEDIAR 17**Clorhidrat de 2-{3-[2-(difluormetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan****Etapă A: Acid 6-(tert-butoxicarbonil)-22-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic**

La o soluție de 2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1,6-dicarboxilat de tert-butil 1-benzil (descrișă în Intermediarul 10) (500 mg, 1,31 mmoli) în metanol (26 mL) a fost adăugat paladiu pe cărbune (10% g/g, 42 mg, 0,039 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite într-o atmosferă de hidrogen timp de 1,5 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat prin Celite®, a fost spălat cu metanol, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 236,1 [M-tBu+H].

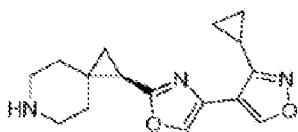
Etapa B: 2-{3-[2-(Difluormetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

La o soluție de acid 6-(*terf*-butoxicarbonil)-2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (386 mg, 1,325 mmoli) în 1,2-dicloretan (12 mL) și dimetilsulfoxid (1,2 mL) au fost adăugate clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (330 mg, 1,72 mmoli), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (126 mg, 0,928 mmoli) și 2-(difluormetoxi)-N-hidroxipiridin-4-carboximidamidă (Intermediar A7) (350 mg, 1,72 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 4,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (20 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 25 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (2 x 20 ml) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 x 20 ml), au fost uscate (sulfat de magneziu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 61:39 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 403,2 [M-tBu+H].

Etapa C: Clorhidrat de 2-{3-[2-(difluormetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan

La o soluție de 2-{3-[2-(difluormetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *terf*-butil (393 mg, 0,858 mmoli) în 1,4-dioxan (4,3 mL) a fost adăugată o soluție de HCl în 1,4-dioxan (4 M, 4,30 mL, 17,2 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat sub un curent de azot pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 359,2 [M+H].

INTERMEDIAR 18



(1R)-1-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan

Etapa A: (1R)-1-Carbamoil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil

La o soluție de acid (1R)-6-[(benziloxi)carbonil]-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (descriș în intermediar 15) (1,95 g, 6,74 mmoli) în diclormetan (60 mL) și dimetilsulfoxid (3,0 mL) au fost adăugate succesiv HATU (2,69 g, 7,07 mmoli), *N*-metilmorfolină (2,97 mL, 27,0 mmoli) și clorură de amoniu (1,44 g, 26,9 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (70 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 75 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (3 x 75 ml) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 x 75 ml), au fost uscate (sulfat de magneziu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 40:45:15 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 289,2 [M+H].

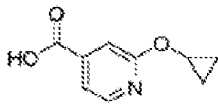
Etapa B: (1R)-1-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil

La o soluție de (1R)-1-carbamoil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil (106 mg, 0,369 mmoli) în acetat de etil (2,0 mL) au fost adăugate succesiv 2-brom-1-(3-ciclopropilizoxazol-4-il)etanonă (Intermediar E1) (76,2 mg, 0,330 mmoli) și trifluormetansulfonat de argint (100 mg, 0,390 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 75 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 70:30 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 389,3 [M+H].

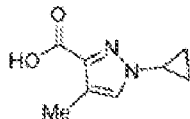
Etapa C: (1R)-1-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan

La o soluție de (1R)-1-[4-(3-ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de benzil (22 mg, 0,057 mmoli) în acetat de etil (1,5 ml) și metanol (2 ml) a fost adăugat hidroxid de paladiu pe cărbune (20% g/g, 4,0 mg, 5,7 μmoli). Amestecul de reacție a fost plasat într-o atmosferă de hidrogen și a fost lăsat să se agite timp de 5 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat,

și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 255,1$ [M+H].

INTERMEDIAR 195 **Acid 2-ciclopropoxiizonicotinic**

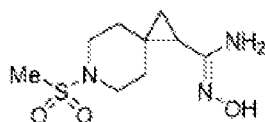
La un amestec de hidrură de sodiu (60% dispersie în ulei mineral, 64,5 mg, 1,61 mmoli) în tetrahidrofuran (8 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat prin picurare ciclopropanol (94,0 mg, 1,61 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min după încetarea degajării de gaz. A fost adăugat prin picurare 2-fluoroizonicotinat de metil (250 mg, 1,61 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 16 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost diluat cu acetat de etil și apă, și straturile au fost separate și stratul apos a fost ajustat la pH = 1 cu o soluție apoasă de acid clorhidric (1 M). Straturile au fost separate și stratul organic a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, prin eluare cu acetonitril:apă - 0:100 până la 95:5 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 180,0$ [M+H].

INTERMEDIAR 20**Acid 1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilic**20 **Etapa A: 1-Ciclopropil-4-metil-1 etilH-pirazol-5-carboxilat**

La o soluție de 4-metil-1H-pirazol-5-carboxilat de etil (1,00 g, 6,49 mmoli) în 1,2-diclorețan (50 ml) într-o atmosferă de aer au fost adăugate acid ciclopropilboronic (1,11 g, 13,0 mmoli) și carbonat de sodiu (1,38 g, 13,0 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C și au fost adăugate 2,2'-bipiridină (1,01 g, 6,49 mmoli) și acetat de cupru (II) (1,18 g, 6,49 mmoli). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 195,0$ [M+H].

Etapa B: Acid 1-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilic

La o soluție de 1-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-carboxilat de etil (425 mg, 2,19 mmoli) în tetrahidrofuran (12 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (1 M, 9,00 mL, 9,00 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1,5 zile la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost ajustat la pH = 1 cu o soluție apoasă de acid clorhidric (1 M), și amestecul a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 189,1$ [M+Na].

INTERMEDIAR 21**N'-Hidroxi-6-metilsulfonil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă****Etapa A: 1-Carbamoil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil**

La o soluție de acid 6-(tert-butoxicarbonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (1,50 g, 5,88 mmoli) în diclorometan (28 mL) și dimetilsulfoxid (1,4 mL) au fost adăugate succesiv HATU (2,30 g, 6,05 mmoli), clorură de amoniu (1,35 g, 25,2 mmoli) și N-metilmorfolină (2,60 mL, 23,7 mmoli), și amestecul de reacție

a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat și precipitatul a fost spălat cu diclormetan și apă, și a fost uscat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 255,2$ [M+H].

Etapă B: 6-Azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă

La o soluție de 1-carbamoil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *terț*-butil (703 mg, 2,76 mmoli) în 1,4-dioxan (6,0 mL) și metanol (3,0 mL) a fost adăugat HCl în dioxan (6,91 mL, 27,6 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 155,1$ [M+H].

Etapă C: 6-(Metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă

La o soluție de clorhidrat de 6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă (625 mg, 2,76 mmoli) în diclormetan (20 mL) au fost adăugate succesiv trietilamină (2,30 mL, 16,5 mmoli) și clorură de metansulfonil (0,344 mmol, 4,4 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2,5 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și la reziduul rezultat a fost adăugat acetat de etil (75 mL). Amestecul a fost filtrat, a fost spălat cu acetat de etil, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 233,2$ [M+H].

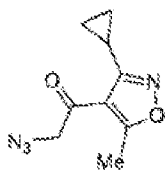
Etapă D: 6-(Metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carbonitril

La o soluție de 6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă (702 mg, 2,75 mmoli) în acetonitril (25 mL) a fost adăugată oxiclurură de fosfor (0,940 mL, 10,1 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost turnat lent într-un amestec de gheață și o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (25 mL). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 35 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 x 15 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 35:49:16 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 215,3$ [M+H].

Etapă E: N'-Hidroxi-6-metilsulfonil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă

La o soluție de 6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carbonitril (370 mg, 1,73 mmoli) în etanol (8,60 mL) a fost adăugată o soluție apoasă de hidroxilamină (50% g/g, 0,969 mL, 17,2 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat sub un curent de azot pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 248,2$ [M+H].

INTERMEDIAR 22



2-Azido-1-(3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)etanonă

Etapă A: 3-Ciclopropil-N-metoxi-N,5-dimetilizoxazol-4-carboxamidă

La o soluție de acid 3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-carboxilic (995 mg, 5,95 mmoli) în diclormetan (20 mL) și dimetilsulfoxid (2,0 mL) au fost adăugate HATU (2,49 g, 6,55 mmoli), 4-metilmorfolină (1,96 mL, 17,8 mmoli) și clorhidrat de N'-O-dimetilhidroxilamină (639 mg, 6,55 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (40 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (150 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de diclormetan:metanol - 100:0 până la 95:5 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 211,1$ [M+H].

Etapă B: 1-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)etanonă

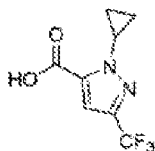
La o soluție de 3-ciclopropil-*N*-metoxi-*N*,5-dimetilizoxazol-4-carboxamidă (1,04 g, 4,95 mmoli) în tetrahidrofuran (15 mL) la 0 °C a fost adăugată o soluție de bromură de metilmagneziu în toluen și tetrahidrofuran (1,4 M, 7,70 mL, 9,89 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1,5 ore la 0°C. Amestecul de reacție a fost încălzit la temperatură ambiantă și a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (30 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 60:40 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 166,0 [M+H].

Etapă C: 2-Brom-1-(3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)etanonă

La o soluție de 1-(3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)etanonă (682 mg, 4,13 mmoli) în metanol (14 mL) la 0 °C a fost adăugat prin picurare brom (0,25 mL, 4,85 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se încălzească la temperatură ambiantă și a fost agitat timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (40 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 244,0 [M+H].

Etapă D: 2-Azido-1-(3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)etanonă

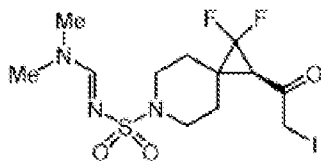
La o soluție de 2-brom-1-(3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)etanonă (856 mg, 3,51 mmoli) în acetonitril (11 mL) a fost adăugată azidă de sodiu (342 mg, 5,26 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (40 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (30 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 207,1 [M+H].

INTERMEDIAR 23**Acid 1-ciclopropil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-carboxilic****Etapă A: 1-Ciclopropil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-carboxilat de etil**

La o soluție de 3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-carboxilat de etil (1,00 g, 4,80 mmoli) în 1,2-diclorețan (40 mL) au fost adăugate acid ciclopropilboronic (0,825 g, 9,61 mmoli) și carbonat de sodiu (1,02 g, 9,61 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70 °C și au fost adăugate 2,2'-bipiridină (0,750 g, 4,80 mmoli) și acetat de cupru (II) (0,873 g, 4,80 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la 70 °C. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 95:5 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 249,1 [M+H].

Etapă B: Acid 1-ciclopropil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-carboxilic

La o soluție de 1-ciclopropil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-carboxilat de etil (368 mg, 1,48 mmoli) în tetrahidrofuran (9 mL) a fost adăugat hidroxid de sodiu apos (1 M, 4,5 mL, 4,50 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost acidificat la pH = 1 prin adăugarea unei soluții apoase de acid clorhidric (1 M), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 221,0 [M+H].

INTERMEDIAR 24**(2R)-N-[(Dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-2-(iodoacetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă****Etapă A: (1R)-6-[(Dimetilamino)metiliden]sulfamoil}-2,2-difluor-N-metoxi-N-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă**

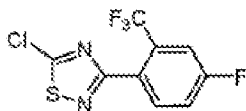
La o soluție de acid (1R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 10) (700 mg, 2,59 mmoli) în *N,N*-dimetilformamidă (13 mL) au fost adăugate succesiv HATU (1083 mg, 2,85 mmoli), 4-metilmorfolină (0,997 mL, 9,07 mmoli) și clorhidrat de *N,O*-dimetilhidroxilamină (303 mg, 3,11 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. A fost adăugată clorură de oxalil (3,11 mL, 6,22 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. A fost adăugată apă, și amestecul rezultat a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost diluat cu acetat de etil și a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (3 x). Stratul organic a fost uscat (sulfat de magneziu) și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 40:45:15 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 369,2 [M+H].

Etapă B: (2R)-2-(Cloracetil)-N-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (1R)-6-[(dimetilamino)metiliden]sulfamoil}-2,2-difluor-*N*-metoxi-*N*-metil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă (200 mg, 0,543 mmoli) în tetrahidrofuran (5,4 mL) la -78 °C au fost adăugate prin picurare și succesiv cloriodometan (0,162 mL, 2,17 mmoli) și o soluție de complex de bromură de metil litiu în tetrahidrofuran (1,5 M, 1,09 mL, 1,63 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la -78 °C. A fost adăugată o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu și amestecul rezultat a fost încălzit la temperatură ambiantă și a fost lăsat să se agite timp de 20 min. Amestecul a fost diluat cu acetat de etil și stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (2 x) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, a fost uscat (sulfat de magneziu), și filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 40:45:15 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 358,1 [M+H].

Etapă C: (2R)-N-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-2-(iodoacetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (2R)-2-(cloracetil)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (65 mg, 0,18 mmoli) în acetonă (0,60 mL) a fost adăugată iodură de sodiu (27,2 mg, 0,182 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat, a fost spălat cu acetonă, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în diclometan și stratul organic a fost spălat cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, a fost uscat (sulfat de magneziu) și filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 450,1 [M+H].

INTERMEDIAR 25**5-Clor-3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol****Etapă A: 3-[4-Fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-onă**

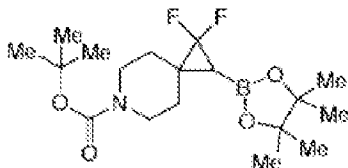
La o soluție de 4-fluor-*N'*-hidroxi-2-(trifluormetil)benzencarboximidamidă (500 mg, 2,25 mmoli) în tetrahidrofuran (50 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat 1,1'-tiocarbonildiimidazol (501 mg, 2,81

mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 30°C. min. A fost adăugată apă (50 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (100 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și au fost concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost dizolvat în tetrahidrofuran (15 mL), a fost răcit la 0°C, și a fost adăugată trifluorură de bor dietil eterat (1,43 mL, 11,3 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 10 min. A fost adăugată apă (30 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (100 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 72:28, pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 10,83 (m, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H).

Etapă B: 5-Clor-3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol

Într-un balon care conține 3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5(4H)-onă (180 mg, 0,68 mmoli) a fost adăugată oxiclurură de fosfor (3,0 mL, 32 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 120 °C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost dizolvat din nou în diclormetan (50 mL). A fost adăugată apă (rece, 50 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (2 x 50 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 90:10, pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H).

INTERMEDIAR 26



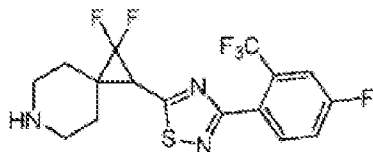
1,1-Difluor-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

Etapă A: 4-[(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metiliden]piperidin-1-carboxilat de tert-butil

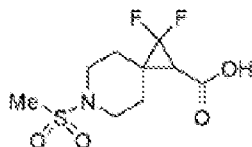
La o soluție de 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolan (7,03 g, 45,6 mmoli) în toluen (60 mL) au fost adăugate 4-metilenpiperidin-1-carboxilat de tert-butil (3,0 g, 15,2 mmoli) și dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden][[5-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(1-metiletoxi-O)fenil]metilen-C]ruteniu(II) (0,56 g, 0,76 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată apă (20 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 30 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (20 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol: acetat de etil - 95:5 până la 90:10 pentru a se obține compusul din titlu. MS: *m/z* = 224,1 [M-100+H].

Etapă B: 1,1-Difluor-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

La o soluție de 4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metilen)piperidin-1-carboxilat de tert-butil (1,00 g, 3,09 mmoli) în tetrahidrofuran (10 ml) au fost adăugate trimetil(trifluormetil)silan (4,40 g, 30,9 mmoli) și iodură de sodiu (0,23 g, 1,6 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 120 °C și a fost lăsat să se agite timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatură ambiantă, a fost adăugată apă (15 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 15 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (20 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 80:20 pentru a se obține compusul din titlu. MS: *m/z* = 359,2 [M-tBu+CH₃CN+H].

INTERMEDIAR 27**1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan**

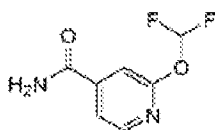
Urmând, în principal, procedurile descrise în intermediarul 35, dar utilizând 5-clor-3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-tiadiazol (Intermediar 25) în loc de 3-brom-5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-tiadiazol, a fost obținut compusul din titlu. MS: $m/z = 394,1$ [M+H].

INTERMEDIAR 28**Acid 2,2-difluor-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic****Etapa A: 2,2-Difluor-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil**

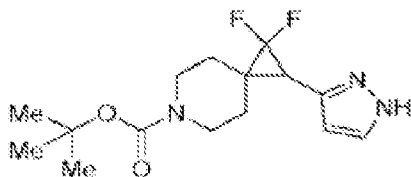
La o soluție de 2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil (descriș în intermediarul 10) (2,58 g, 9,17 mmoli) în diclormetan (30 mL) au fost adăugate succesiv trietilamină (3,84 mL, 27,5 mmoli) și clorură de metansulfonil (1,07 mL, 13,8 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. A fost adăugată apă (30 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 30 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de diclormetan:acetat de etil - 100:0 până la 90:10 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 382,1$ [M+Na].

Etapa B: Acid 2,2-difluor-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

La o soluție de 2,2-difluor-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilat de benzil (2,9 g, 8,1 mmoli) în metanol (50 mL) și diclormetan (20 mL) a fost adăugat paladiu pe cărbune activ (umed, 10% g/g, 0,86 g, 0,81 mmoli). Amestecul de reacție a fost plasat într-o atmosferă de hidrogen (30 psi) și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 270,0$ [M+H].

INTERMEDIAR 29**2-(Difluorometoxi)piridin-4-carboxamidă**

La o soluție de acid 2-(difluorometoxi)izonicotinic (5,0 g, 26 mmoli) în diclormetan (48 mL) și dimetilsulfoxid (4,80 mL) au fost adăugate HATU (10,1 g, 50,4 mmoli), clorură de amoniu (5,66 g, 1056 mmoli), și *N*-metilmorfolină (12,2 mL, 58,2 mmoli). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. A fost adăugată o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (75 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 100 mL). Fazele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de amoniu (2 x 30 mL) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (1 x 30 mL), au fost uscate (sulfat de magneziu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 80:20 până la 15:85 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 189,1$ [M+H].

INTERMEDIAR 30**1,1-Difluor-2-(1H-pirazol-3-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil****5 Etapa A: 1,1-Difluor-2-[metoxi(metil)carbamoil]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil**

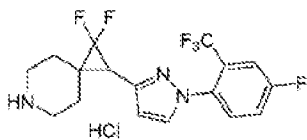
La o soluție de acid 6-(*terț*-butoxicarbonil)-2,2-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (descriș în intermediarul 10) (4,0 g, 13,7 mmoli) în diclormetan (50 mL) au fost adăugate trietilamină (5,74 mL, 41,2 mmoli), 1,1'-carbonildiimidazol (4,45 g, 27,5 mmoli) și clorhidrat de *N,O*-dimetilhidroxilamină (2,01 g, 20,6 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. A fost adăugată apă (50 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 50 mL). Straturile organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 90:10 până la 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 335,1 [M+H].

15 Etapa B: 1,1-Difluor-2-propiolol-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

La o soluție de 1,1-difluor-2-[metoxi(metil)carbamoil]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *terț*-butil (2,0 g, 5,98 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL) la 0°C a fost adăugată o soluție de bromură de etinilmagneziu în tetrahidrofuran (0,5 M, 120 mL, 59,8 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la 0 °C. A fost adăugată apă (150 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 100 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 95:5 până la 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 3,48 - 3,58 (m, 4 H), 3,37 (s, 1 H), 2,55 - 2,65 (m, 1 H), 1,51 - 1,89 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H).

25 Etapa C: 1,1-Difluor-2-(1H-pirazol-3-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

La o soluție de 1,1-difluor-2-propiolol-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *terț*-butil (700 mg, 2,34 mmoli) în etanol (10 mL) a fost adăugată hidrazină (85% g/g, 353 mg, 9,35 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 6 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 90:10 până la 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 314,0 [M+H].

INTERMEDIAR 31**35 Clorhidrat de 1,1-difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan****40 Etapa A: 1,1-Difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil**

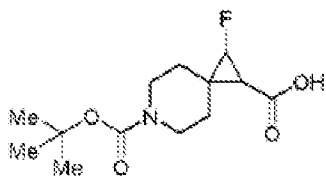
La o soluție de 1,1-difluor-2-(1H-pirazol-3-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *terț*-butil (Intermediar 30) (200 mg, 0,64 mmoli) în 1,4-dioxan (1 mL) au fost adăugate acid [4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]boronic (265 mg, 1,28 mmoli), carbonat de cesiu (416 mg, 1,28 mmoli), 4-(dimetilamino)piridină (312 mg, 2,55 mmoli) și acetat de cupru (II) (116 mg, 0,64 mmoli), și amestecul rezultat a fost plasat într-o atmosferă de oxigen (15 psi). Amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 15 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și filtrat, și filtratul a fost concentrat

la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 75:25 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 476,0$ [M+H].

Etapă B: Clorhidrat de 1,1-difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan

Într-un balon care conține 1,1-difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (30 mg, 0,06 mmoli) a fost adăugat acid clorhidric în 1,4-dioxan (4 M, 2,0 mL, 8,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 30 min la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 376,0$ [M+H].

INTERMEDIAR 32



Acid 6-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxylic

Etapă A: 4-{2-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]etiliden}piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 4-(2-hidroxiethyliden)piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (750 mg, 3,30 mmoli) în diclormetan (10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate imidazol (337 mg, 4,95 mmoli) și *tert*-butilclordimetilsilan (547 mg, 3,63 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 95:5 până la 90:10, pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 342,1$ [M+H].

Etapă B: 1-Brom-2-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}-1-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 4-{2-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]etiliden}piperidin-1-carboxilat de *tert*-butil (100 mg, 0,29 mmoli) în diclormetan (1 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate bromodifluormetan (192 mg, 1,46 mmoli), iodură de tetrabutilamoniu (10,8 mg, 0,0292 mmoli), și o soluție apoasă de hidroxid de sodiu (50%, 1,0 mL, 0,29 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 40 °C și a fost lăsat să se agite timp de 12 ore. A fost adăugată apă (5 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 95:5, pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 351,9$ [M-100+H].

Etapă C: 1-{[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]metil}-2-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 1-brom-2-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}-1-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (50 mg, 0,11 mmoli) în etanol (1 mL) au fost adăugate zinc (29 mg, 0,44 mmoli) și clorură de amoniu (36 mg, 0,66 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 70 °C și a fost lăsat să se agite timp de 5 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat și solventul a fost evaporat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 95:5, pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 318,0$ [M-tBu+H].

Etapă D: 1-Fluor-2-(hidroximetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

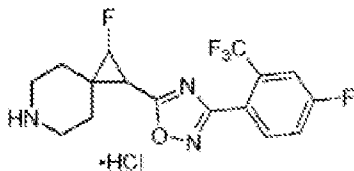
La o soluție de 1-{[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil}-2-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (400 mg, 1,07 mmoli) în tetrahidrofuran (5 mL) a fost adăugată o soluție de fluorură de tetrabutilamoniu în tetrahidrofuran (1 M, 5,35 mL, 5,35 mmoli) la temperatură ambiantă, și amestecul de reacție este lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (10 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 90:10 până la 80:20, pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 204,0$ [M-tBu+H].

Etapă E: 1-Fluor-2-formil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

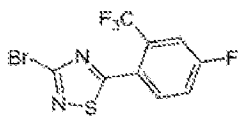
La o soluție de 1-fluor-2-(hidroximetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (50 mg, 0,19 mmoli) în diclormetan (2 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat periodinan Dess-Martin (164 mg, 0,39 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. A fost adăugată apă (5 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu diclometan (3 x 5 ml). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 75:25, pentru a se obține compusul din titlu. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,75 - 9,81 (m, 1 H); 3,37 - 3,58 (m, 3 H); 3,22 - 3,34 (m, 1 H); 2,31 (brd, *J* = 18,0 Hz, 1 H); 1,64 - 1,84 (m, 3 H); 1,53 - 1,59 (m, 1 H); 1,45 (s, 9 H); 1,20 - 1,33 (m, 1 H).

Etapă F: Acid 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic

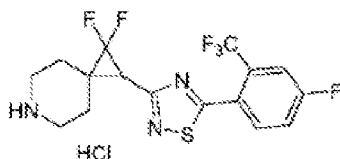
La o soluție de 1-fluor-2-formil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (15 mg, 0,06 mmoli) în *t*-BuOH (0,5 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate 2-metilbut-2-enă (20 mg, 0,29 mmoli) și o soluție de clorit de sodiu (16 mg, 0,17 mmoli) și dihidrogenfosfat de sodiu (28 mg, 0,23 mmoli) în apă (0,5 mL), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost diluat cu apă (5 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 5 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,39 - 3,57 (m, 3 H); 1,96 (dd, *J*₁ = 18,4 Hz, *J*₂ = 2,6 Hz, 1 H); 1,55 - 1,80 (m, 5 H); 1,46 (s, 10 H).

INTERMEDIAR 33**Clorhidrat de 3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-5-(2-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-il)-1,2,4-oxadiazol**

Urmând, în principal, procedurile descrise la Intermediarul 17, dar utilizând acid 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 32) în loc de 2-{3-[2-(difluormetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil și 4-fluor-*N*-hidroxi-2-(trifluormetil)benzencarboximidamidă, în loc de 2-(difluormetoxi)-*N'*-hidroxipiridin-4-carboximidamidă, a fost obținut compusul din titlu. MS: *m/z* = 360,0 [M+H].

INTERMEDIAR 34**3-Brom-5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol**

La o soluție de 3-brom-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (60 mg, 0,30 mmoli) în 1,4-dioxan (2 mL) și apă (0,2 mL) au fost adăugate acid [4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]boronic (62,5 mg, 0,30 mmoli), carbonat de potasiu (125 mg, 0,90 mmoli) și diclorură de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferocen]paladiu(II) (22,01 mg, 0,03 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 30 de minute. Amestecul a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu apă (5 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 5 ml), a fost uscat (sulfat de sodiu) și filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol, pentru a se obține compusul din titlu. MS: *m/z* = 326,7, 328,7 [M+H].

INTERMEDIAR 35

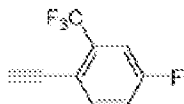
Clorhidrat de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan

Etapă A: 1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

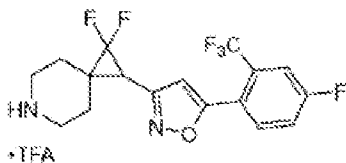
La o soluție de 3-brom-5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol (Intermediar 34) (65 mg, 0,20 mmoli) în alcool *tert*-amilic (2 mL) au fost adăugate succesiv carbonat de cesiu (0,40 mL, 0,60 mmoli), 1,1-difluor-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil (Intermediar 26) (89 mg, 0,24 mmoli) și cloro{[di(1-adamantil)-n-butilfosfină]-2-(2-aminobifenil)}paladiu(II) (13,3 mg, 0,0199 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu apă (5 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 5 ml). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 90:10, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 438,1 [M-tBu+H].

Etapă B: Clorhidrat de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan

Într-un balon care conține 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil (70 mg, 0,14 mmoli) a fost adăugată o soluție de HCl în 1,4-dioxan (4 M, 10 mL, 40 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 394,1 [M+H].

INTERMEDIAR 36**1-Etil-4-fluor-2-(trifluormetil)benzen**

La o soluție de 4-fluor-2-(trifluormetil)benzaldehydă (1,0 g, 5,2 mmoli) în metanol (15 mL) au fost adăugate (1-diazo-2-oxopropil)fosfonat de dimetil (1,20 g, 6,25 mmoli) și carbonat de potasiu (2,16 g, 15,6 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost adăugată apă (15 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 15 ml). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,63 - 7,65 (m, 1 H); 7,47 - 7,40 (m, 1 H); 7,22 - 7,27 (m, 1 H); 3,35 (s, 1 H).

INTERMEDIAR 37

Trifluoracetat de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izoxazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan

Etapă A: 1,1-Difluor-2-formil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 1,1-difluor-2-(hidroximetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (descriș în intermediarul 10) (760 mg, 2,74 mmoli) în diclormetan (10 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat periodinan Dess -Martin (2,33 g, 5,48 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se amestecă timp de 2 ore. O soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (20 ml) a fost adăugată lent, și amestecul rezultat a fost extras cu diclormetan (3 x 10 ml). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 95:5 până la 90:10, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 220,1 [M-tBu+H].

Etapă B: 1,1-Difluor-2-[(hidroxiimino)metil]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

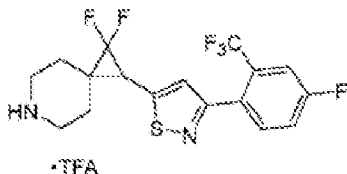
La o soluție de 1,1-difluor-2-formil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (1,0 g, 3,6 mmoli) și carbonat de sodiu (0,78 g, 7,3 mmoli) în etanol (20 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat clorhidrat de hidroxilamină (0,51 g, 7,3 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 90:10, pentru a se obține compusul din titlu.

Etapă C: 1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izoxazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 1,1-difluor-2-[(hidroxiimino)metil]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (772 mg, 2,66 mmoli) și 1-etinil-4-fluor-2-(trifluormetil)benzen (Intermediar 36) (500 mg, 1,33 mmoli) în metanol (10 ml) a fost adăugat [bis(trifluoracetoxi)iodo]benzen (1,71 g, 3,98 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C și a fost lăsat să se agite timp de 7 ore. A fost adăugată apă (15 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (15 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 92:8, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 421,1 [M-tBu+H].

Trifluoracetat de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izoxazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan

La o soluție de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izoxazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (50 mg, 0,11 mmoli) în diclormetan (5 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat acid trifluoracetic (2,0 mL, 26 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 377,1 [M+H].

INTERMIAR 38**Trifluoracetat de 1,1-difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan****Etapă A: 2-Etinil-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil**

La o soluție de 1,1-difluor-2-formil-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (descriș în intermediarul 37) (210 mg, 0,76 mmoli) în metanol (10 mL) au fost adăugate carbonat de potasiu (210 mg, 1,53 mmoli) și (1-diazo-2-oxopropil)fosfonat de dimetil (293 mg, 1,53 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. A fost adăugată apă (20 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 30 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 85:15, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 257,1 [M-tBu+CH₃CN+H].

Etapă B: 1,1-Difluor-2-{3-[3-fluor-5-(trifluormetil)fenil]izoxazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 2-etinil-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (500 mg, 1,84 mmoli) și 3-fluor-5-(trifluormetil)benzaldehydă oximă (916 mg, 4,42 mmoli) în metanol (12 ml) la temperatură ambiantă a fost adăugat [bis(trifluoracetoxi)iodo]benzen (2,38 g, 5,52 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60°C și a fost lăsat să se agite timp de 7 ore. A fost adăugată apă (15 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 15 ml). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol: acetat de etil - 100:0 până la 95:5, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 421,2 [M-tBu+H].

Etapă C: 2-{3-Amino-3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]acrilol}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 1,1-difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izoxazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (400 mg, 0,84 mmoli) în etanol (25 mL) în atmosferă de Ar la temperatură ambiantă a fost adăugat nichel Raney (4,93 mg, 0,08 mmoli). Amestecul de reacție a fost plasat într-o atmosferă de hidrogen (*circa* 40 psi), a fost încălzit la 40 °C și a fost lăsat să se agite timp de 8 ore. Amestecul de reacție a fost răcit, a fost purjat cu gaz inert și a fost filtrat printr-un strat de Celite®, a fost spălat cu etanol (100 ml). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 479,1 [M+H].

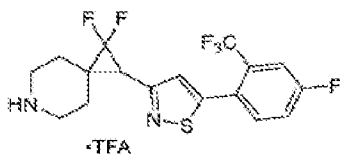
Etapă D: 1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 2-{3-amino-3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]acrilol}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (380 mg, 0,79 mmoli) în toluen (10 ml) la temperatură ambiantă au fost adăugate succesiv pentasulfură de fosfor (530 mg, 2,38 mmoli) și cloranil (586 mg, 2,38 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 115 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și au fost adăugate apă (5 ml), acetat de etil (5 ml), carbonat de sodiu (421 mg, 3,97 mmoli) și dicarbonat de di-*tert*-butil (1,84 mL, 7,94 mmoli). Amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatură ambiantă timp de 1 oră. A fost adăugată apă (15 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (15 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 90:10, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 493,1 [M+H].

Etapă E: Trifluoracetat de 1,1-difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan

La o soluție de 1,1-difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (880 mg, 0,50 mmoli) în diclormetan (10 mL) a fost adăugat acid trifluoracetic (3 mL), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 393,1 [M+H].

INTERMEDIAR 39



Trifluoracetat de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan

Etapă A: 1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izoxazol-3-il}-6-

azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil

La o soluție de 1,1-difluor-2-[(hidroxiimino)metil]-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *tert*-butil (descriș în intermediarul 37) (772 mg, 2,66 mmoli) și 1-etinil-4-fluor-2-(trifluormetil)benzen (Intermediar

36) (500 mg, 1,33 mmoli) în metanol (10 mL) a fost adăugat [bis(trifluoracetoxi)iodo]benzen (1,71 g, 3,98 mmoli), și amestecul a fost agitat la 50°C timp de 7 ore. A fost adăugată apă (15 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (15 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 92:8, pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 421,1$ [M-tBu+H].

Etapa B: 2-{1-Amino-3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-3-oxoprop-1-en-1-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

La o soluție de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil (100 mg, 0,21 mmoli) în etanol (10 mL) în atmosferă de Ar a fost adăugat nichel Raney (1,2 mg, 0,021 mmoli). Amestecul de reacție a fost plasat într-o atmosferă de hidrogen (*circa* 40 psi), a fost încălzit la 35 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit, a fost purjat cu gaz inert și a fost filtrat printr-un strat de Celite®, a fost spălat cu etanol (100 ml). Filtratul a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 479,3$ [M+H].

Etapa C: 1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

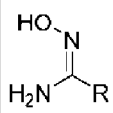
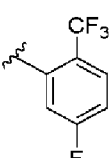
La o soluție de 2-{1-amino-3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-3-oxoprop-1-en-1-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil (160 mg, 0,33 mmoli) în toluen (8 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate succesiv pentasulfură de fosfor (223 mg, 1,00 mmoli) și clorani (247 mg, 1,00 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 115 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și au fost adăugate apă (5 mL), acetat de etil (5 mL), carbonat de sodiu (177 mg, 1,67 mmoli) și dicarbonat de di-tert-butil (0,39 mL, 1,67 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la temperatură ambiantă timp de 1 oră. A fost adăugată apă (15 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 10 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (15 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de eter de petrol:acetat de etil - 100:0 până la 92:8, pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 437,2$ [M-tBu+H].

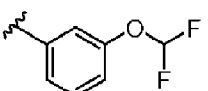
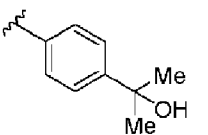
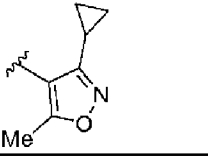
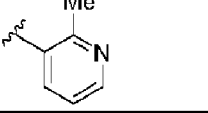
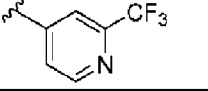
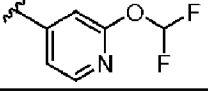
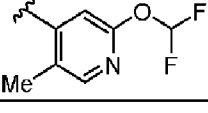
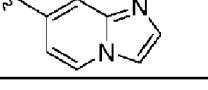
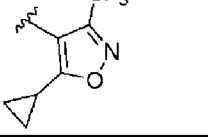
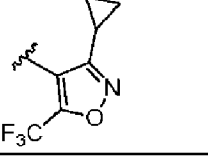
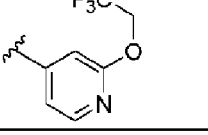
Etapa D: Trifluoracetat de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan

La o soluție de 1,1-difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]izotiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil (70 mg, 0,11 mmoli) în diclormetan (10 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat acid trifluoracetic (3 mL, 38,9 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: $m/z = 393,1$ [M+H].

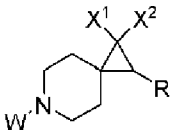
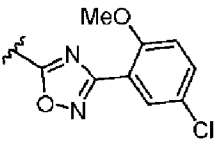
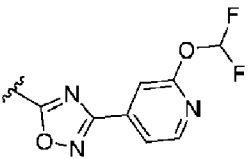
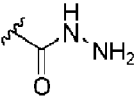
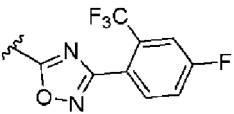
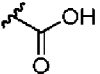
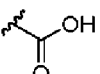
Intermediarii care apar în tabelele următoare au fost preparați prin analogie cu intermediarii de mai sus, așa cum sunt descriși sau preparați, ca rezultat al transformărilor similare cu modificări cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu. Materiile prime necesare au fost descrise aici, sunt disponibile comercial, sunt cunoscute în literatură, sau sunt sintetizate cu ușurință de către o persoană de specialitate în domeniu. Pe unele căi au fost aplicate strategii directe cu grupare protectoare.

TABELUL INT-A

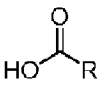
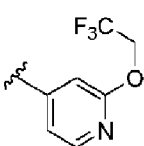
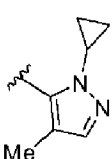
		
Intermediar	R	MS [M + H]
A1		223,0

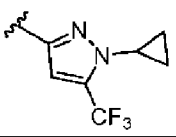
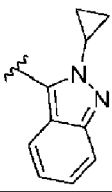
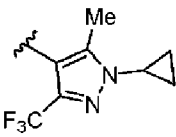
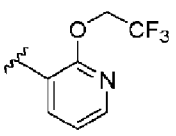
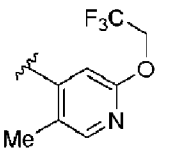
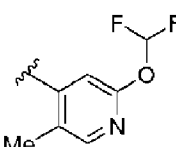
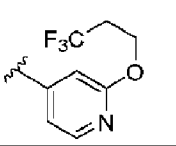
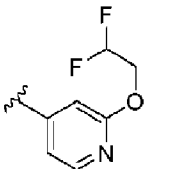
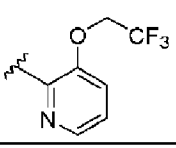
A2		203,1
A3		195,1
A4		182,1
A5		386,2
A6		206,1
A7		204,1
A8		218,1
A9		177,0
A10		236,1
A11		236,1
A12		236,3

TABELUL INT-B

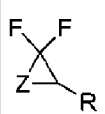
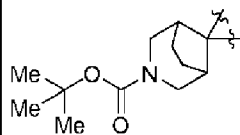
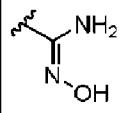
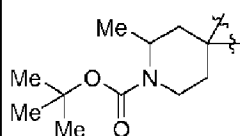
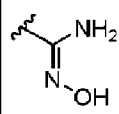
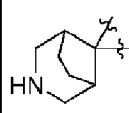
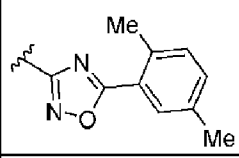
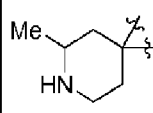
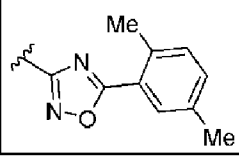
					
Intermediar	X ¹	X ²	R	W	MS [M + H]
B1	H	H		H	320,2
B2	F	F		H	359,2
B3	H	H		-SO ₂ NH ₂	249,1
B4	Cl	Cl		H	409,8
B5	Me	H		-SO ₂ NH ₂	249,0
B6	Me	Me		-SO ₂ NH ₂	263,1

TABELUL INT-C

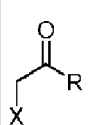
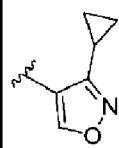
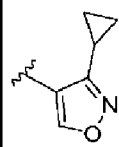
		
Intermediar	R	MS [M + H]
C1		222,1
C2		167,0

C3		221,1
C4		207,1
C5		235,1
C6		222,1
C7		236,1
C8		204,1
C9		236,1
C10		204,1
C11		222,1

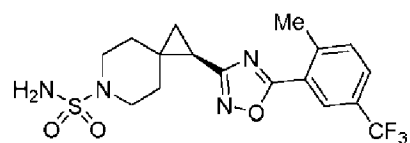
TABEL INT-D

			
Intermediar	Z	R	MS [M + H]
D1			332,2
D2			264,1 [M-tBu+H]
D3			346,2
D4			334,2

TABELUL INT-E

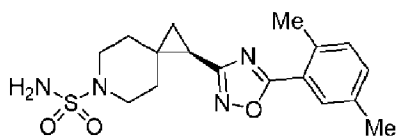
			
Intermediar	X	R	MS [M + H]
E1	Br		230,0, 232,0
E2	eu		278,03

5

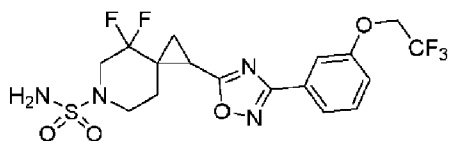
EXEMPLUL 1

(1R)-1-[5-[2-Metil-5-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

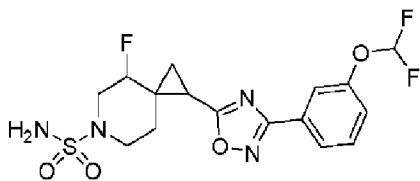
La o soluție de acid 2-metil-5-(trifluormetil)benzoic (40,4 mg, 0,198 mmoli) în 1,4-dioxan (1 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (32,1 mg, 0,198 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. A fost adăugat (1R)-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 2) (44,7 mg, 0,18 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 110°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 24:57:19 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 417,1 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,26 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 3,17 - 3,09 (m, 1 H), 3,08 - 2,95 (m, 2 H), 2,85 - 2,75 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,28 - 2,17 (m, 1 H), 1,81 - 1,59 (m, 4 H), 1,28 - 1,17 (m, 2 H).

EXEMPLUL 2**(1R)-1-[5-(2,5-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

La o soluție de acid 2,5-dimetilbenzoic (30,0 mg, 0,200 mmoli) în 1,4-dioxan (1 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (32,4 mg, 0,200 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50°C. °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. A fost adăugat (1R)-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 2) (49,7 mg, 0,200 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 52:36:12 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 363,2 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,82 (s, 1 H), 7,37 (d, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 3,12 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 3,02 (dt, *J* = 15,1, 7,5 Hz, 2 H), 2,78 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 2,56 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,18 (dd, *J* = 7,8, 6,2 Hz, 1 H), 1,83 - 1,56 (m, 4 H), 1,19 (dd, *J* = 7,5, 5,2 Hz, 2 H).

EXEMPLUL 3**4,4-Difluor-1-[3-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer C**

La o soluție de acid 4,4-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 5) (93,0 mg, 0,344 mmoli) în 1,4-dioxan (2 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (61,4 mg, 0,379 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. A fost adăugată N'-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoretoxi)benzimidamidă (81,0 mg, 0,344 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. A fost adăugată sulfamidă (50,0 mg, 0,52 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite la 90 °C timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 52:36:12 pentru a se obține un amestec de diastereomeri. Amestecul a fost supus rezoluției prin SFC, utilizând o coloană ChiralPak AD-H, prin eluare cu etanol:dioxid de carbon - 20:80. Primul vârf major de eluat a fost 4,4-difluor-1-[3-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer A, al doilea vârf major de eluat a fost 4,4-difluor-1-[3-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer B, al treilea vârf major de eluat a fost 4,4-difluor-1-[3-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer C, compusul din titlu, și al patrulea vârf major de eluat a fost 4,4-difluor-1-[3-[3-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer D. Diastereomer C: MS: m/z = 469,2 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,69 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 1,9 Hz, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 4,89 (q, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 3,53 - 3,41 (m, 1 H), 3,38 - 3,23 (m, 1 H), 3,14 - 2,98 (m, 2 H), 2,92 (dd, *J* = 9,1, 6,2 Hz, 1 H), 1,99 - 1,83 (m, 2 H), 1,75 (dd, *J* = 8,9, 5,5 Hz, 1 H), 1,63 - 1,54 (m, 1 H).

EXEMPLUL 4

1-{3-[3-(Difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer E

Etapă A: 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de tert-butil

La o soluție de acid 6-(*terț*-butoxicarbonil)-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 6) (955,6 mg, 3,50 mmoli) în 1,4-dioxan (18 mL) într-un vas sigilabil a fost adăugat 1,1-carbonildiimidazol (854 mg, 5,27 mmoli) și vasul a fost sigilat. Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată o soluție de 3-(difluormetoxi)-*N'*-hidroxibenzencarboximidamidă (843 mg, 4,17 mmoli) în 1,4-dioxan (6 mL). Amestecul de reacție a fost încălzit la 120 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 70:30 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 384,2 [M-tBu+H].

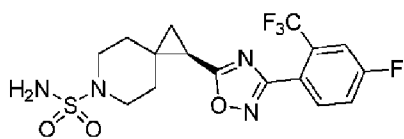
Etapă B: clorhidrat de 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan

Într-un vas care conține 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-carboxilat de *terț*-butil (1,04 g, 2,32 mmoli) a fost adăugată o soluție de HCl în 1,4-dioxan (4 M, 12 mL, 48,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 340,2 [M+H].

Etapă C: 1-{3-[3-(Difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer E

La o soluție de clorhidrat de 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan (913 mg, 2,31 mmoli) în 1,4-dioxan (12 mL) au fost adăugate sulfamidă (571 mg, 5,94 mmoli) și trietilamină (0,644 mL, 4,62 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 75:25 până la 0:100 pentru a se obține un amestec de diastereomeri. Amestecul a fost supus rezoluției prin SFC, utilizând o coloană ChiralPak AD-H, prin eluare cu etanol:dioxid de carbon:hidroxid de amoniu - 30:70:0,2. Primul vârf major de eluat a fost 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer A, al doilea vârf major de eluat a fost 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer B, al treilea vârf major de eluat a fost 1-f3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer C, al patrulea vârf major de eluat a fost 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer D, al cincilea vârf major de eluat a fost 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer E, compusul din titlu, și al șaselea vârf major de eluat a fost 1-{3-[3-(difluormetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer F. Diastereomer E: MS : m/z = 419,2 [M+H]. ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,55 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 73,6 Hz, 1 H), 4,39 (d, J = 47,3 Hz, 1 H), 3,64 - 3,55 (m, 1 H), 3,30 - 3,24 (m, 1 H), 2,75 - 2,66 (m, 1 H), 2,63 - 2,56 (m, 1 H), 2,32 - 2,24 (m, 1 H), 1,78 - 1,71 (m, 1 H), 1,71 - 1,65 (m, 1 H), 1,55 (t, J = 5,5 Hz, 1 H).

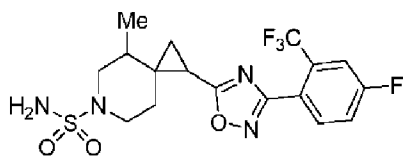
EXEMPLUL 5



(1R)-1-{3-[4-Fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

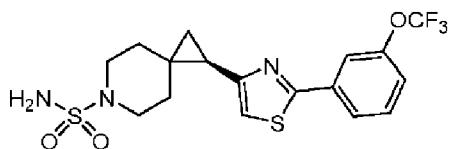
La o soluție de acid (1R)-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 1) (5,00 g, 21,3 mmoli) în 1,4-dioxan (80 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (5,19 g, 32,0 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată 4-fluor-N'-hidroxi-2-(trifluormetil)benzencarboximidamidă (Intermediar 7) (4,98 g, 22,4 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 zile. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată sulfamidă (1,03 g, 10,7 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost adăugată o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (300 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 700 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (300 ml), au fost uscate (sulfat de sodiu) și au fost concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de diclormetan:metanol - 100:0 până la 96:4. Solidul rezultat a fost cristalizat din hexani:diclormetan pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 421,1$ [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,97 - 7,86 (m, 2 H), 7,75 (td, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1 H), 6,77 (s, 2 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,10 - 3,01 (m, 1 H), 3,02 - 2,92 (m, 1 H), 2,69 - 2,58 (m, 1 H), 2,53 - 2,45 (m, 1 H), 1,84 - 1,78 (m, 1 H), 1,78 - 1,72 (m, 1 H), 1,72 - 1,66 (m, 1 H), 1,65 - 1,59 (m, 1 H), 1,43 (dd, *J* = 8,3, 4,7 Hz, 1 H), 1,34 (t, *J* = 5,0 Hz, 1 H).

EXEMPLUL 6



1-{3-[4-Fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-metil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer D

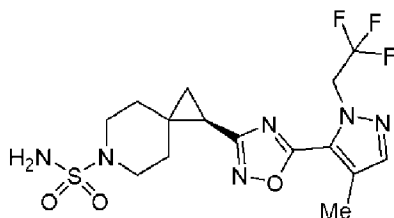
La o soluție de acid 4-metil-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 8) (300 mg, 1,21 mmoli) în 1,4-dioxan (5,0 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (206 mg, 1,27 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 0,5 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată 4-fluor-N'-hidroxi-2-(trifluormetil)benzencarboximidamidă (Intermediar 7) (341 mg, 1,27 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 zile. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată sulfamidă (116 mg, 1,21 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 18 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 60:40 pentru a se obține trei vârfuri majore de eluare, fiecare un amestec de diastereomeri ai compusului din titlu. Primul vârf major conținea patru izomeri, al doilea vârf major conținea 2 izomeri și al treilea vârf major conținea doi izomeri. Primul vârf major de eluat din cromatografia pe silicagel a fost supus rezoluției prin SFC, utilizând o coloană ChiralPak AD-H, prin eluare cu metanol:dioxid de carbon - 12:88. Primul vârf major de eluat a fost 1-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-metil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer A, al doilea vârf major de eluat a fost 1-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-metil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer B, al treilea vârf major de eluat a fost 1-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-metil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer C, și al patrulea vârf major de eluat a fost 1-{3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-metil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer D, compusul din titlu. Diastereomer D: MS: $m/z = 435,2$ [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,96 - 7,87 (m, 2 H), 7,75 (dt, *J* = 8,4, 4,2 Hz, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 3,21 - 3,13 (m, 1 H), 3,13 - 3,05 (m, 1 H), 2,92 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 2,55 (dd, *J* = 8,3, 5,7 Hz, 1 H), 2,35 (t, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 1,97 (t, *J* = 10,7 Hz, 1 H), 1,64 - 1,58 (m, 1 H), 1,55 (d, *J* = 14,1 Hz, 1 H), 1,43 (dd, *J* = 8,3, 5,0 Hz, 1 H), 1,26 (t, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 1,04 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H).

EXEMPLUL 7**(1R)-1-{2-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă****Etapă A: (1R)-N,N-Dimetil-N'-{[1-(2-(3-(trifluormetoxi)fenil)tiazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-il)sulfonil}formimidamidă**

La o soluție de (1R)-N'-{[1-(2-(3-(trifluormetoxi)fenil)tiazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-il)sulfonil}-N,N-dimetilformimidamidă (Intermediar 9) (100 mg, 0,31 mmoli) în etanol (1 mL) a fost adăugată 3-(trifluormetoxi)benzotioamidă (68,7 mg, 0,31 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 70°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit și a fost concentrat la presiune redusă pentru a se obține compusul din titlu cu o puritate suficientă pentru utilizare în etapa următoare. MS: m/z = 489,1 [M+H].

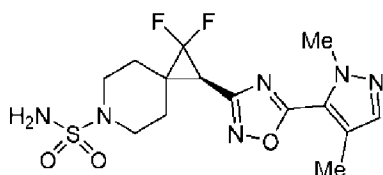
Etapă B: (1R)-1-{2-[3-(Trifluormetoxi)fenil]-1,3-tiazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (1R)-N,N-dimetil-N'-{[1-(2-(3-(trifluormetoxi)fenil)tiazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-il)sulfonil}formimidamidă (152 mg, 0,31 mmoli) în etanol (2 mL) a fost adăugată hidrazină (0,5 mL, 0,31 mmoli), și amestecul de reacție a fost răcit la 10 °C și a fost lăsat se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și a fost purificat prin HPLC preparativă, prin eluare cu un gradient de acetonitril:apă:hidroxid de amoniu - 48:52:0,05 până la 78:22:0,05 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 433,9 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 3,25 - 3,27 (m, 1 H), 3,02 - 3,08 (m, 1 H), 2,95 (dd, J_1 = 7,9 Hz, J_2 = 3,5 Hz, 1 H), 2,17 (dd, J_1 = 8,3 Hz, J_2 = 5,7 Hz, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 2 H), 1,52 - 1,66 (m, 3 H), 1,21 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 1,03 (dd, J_1 = 8,6 Hz, J_2 = 5,0 Hz, 1 H).

EXEMPLUL 8**(1R)-1-{5-[4-Metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

La o soluție de acid 4-metil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-carboxilic (30 mg, 0,14 mmoli) în 1,4-dioxan (2,4 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (30,4 mg, 0,19 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 80 °C și a fost lăsat să se agite timp de 1 oră. Amestecul de reacție a fost răcit la 10 °C și a fost adăugată (R)-N-hidroxi-6-sulfamoi-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 2) (53,7 mg, 0,22 mmoli). Amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, prin eluare cu un gradient de acetonitril: apă: hidroxid de amoniu - 27:73:0,05 până la 57:43:0,05 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 421,0 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 7,62 (s, 1 H), 5,48 - 5,65 (m, 1 H), 5,29 - 5,44 (m, 1 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 3,08 - 3,23 (m, 2 H), 2,87 - 2,95 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,15 - 2,22 (m, 1 H), 1,62 - 1,89 (m, 4 H), 1,33 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 1,20 - 1,27 (m, 1 H).

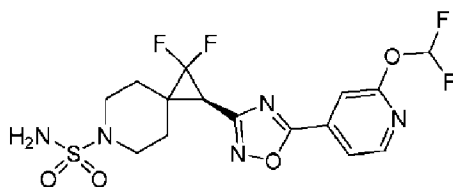
EXEMPLUL 9



(2R)-2-[5-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 1,4-dimetil-1H-pirazol-5-carboxilic (28,1 mg, 0,201 mmoli) în 1,4-dioxan (1 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (35,8 mg, 0,221 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost adăugată (1R)-2,2-difluor-*N'*-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (57,0 mg, 0,201 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 85 °C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 24:57:19 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 389,3 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,54 (s, 1 H), 6,79 (s, 2 H), 4,15 (s, 3 H), 3,41 - 3,25 (m, 1 H), 3,24 - 3,13 (m, 1 H), 3,13 - 2,98 (m, 2 H), 2,94 - 2,81 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,02 - 1,83 (m, 4 H).

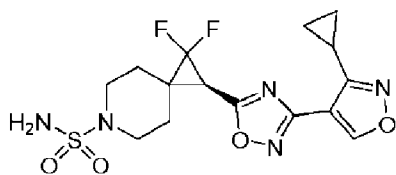
EXEMPLUL 10



(2R)-2-[5-[2-(Difluormetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 2-difluormetoxiizonicotinic (37,9 mg, 0,201 mmoli) în 1,4-dioxan (1 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (35,8 mg, 0,221 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost adăugată (1R)-2,2-difluor-*N'*-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (57,0 mg, 0,201 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 85°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 24:57:19 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 438,2 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,80 (t, J = 72 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 3,39 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,12 - 3,00 (m, 2 H), 2,98 - 2,88 (m, 1 H), 2,03 - 1,83 (m, 4 H).

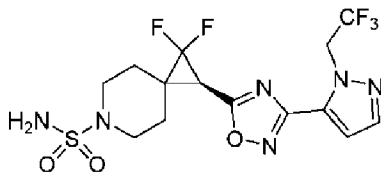
EXEMPLUL 11



(2R)-2-[3-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

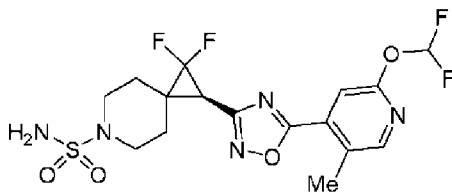
La o soluție de acid (2R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 10) (54,1 mg, 0,200 mmoli) în 1,2-diclorețan (0,90 mL) și dimetil sulfoxid (0,10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate succesiv 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (13,6 mg, 0,100 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (57,5 mg, 0,300 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată 3-ciclopropil-*N'*-hidroxiizoxazol-4-carboximidamidă (Intermediar 12) (36,8 mg, 0,220 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin

cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 24:57:19 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 402,2$ [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,59 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 3,72 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 3,22 - 2,95 (m, 3 H), 2,90 - 2,73 (m, 1 H), 2,37 (ddd, $J = 13,3$, 8,4, 5,1 Hz, 1 H), 2,09 - 1,85 (m, 4 H), 1,15 - 1,04 (m, 2 H), 1,01 - 0,89 (m, 2 H).

EXEMPLUL 12

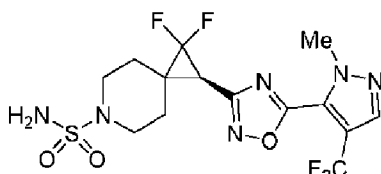
(2R)-1,1-Difluor-2-{3-[1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid (2R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 10) (54,1 mg, 0,200 mmoli) în 1,2-diclorețan (0,90 mL) și dimetil sulfoxid (0,10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate succesiv 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (13,6 mg, 0,100 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (57,5 mg, 0,300 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată *N'*-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-pirazol-5-carboximidamidă (Intermediar 13) (45,8 mg, 0,220 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 24:57:19 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 443,2$ [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,85 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 7,11 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 5,57 - 5,39 (m, 2 H), 3,79 (d, $J = 11,5$ Hz, 1 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,12 - 2,99 (m, 2 H), 2,86 - 2,72 (m, 1 H), 2,12 - 1,88 (m, 4 H).

EXEMPLUL 13

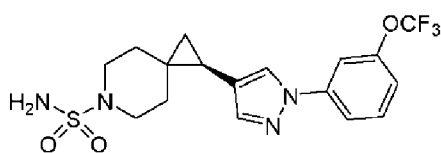
(2R)-2-{5-[2-(Difluormetoxi)-5-metilpiridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 2-(difluormetoxi)-5-metilizonicotinic (Intermediar 14) (50,0 mg, 0,246 mmoli) în 1,2-diclorețan (1,10 mL) și dimetil sulfoxid (0,12 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (33,5 mg, 0,246 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (70,8 mg, 0,369 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1R)-2,2-Difluor-*N'*-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (98,0 mg, 0,345 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 24:57:19 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 452,1$ [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,44 (s, 1 H), 7,81 (t, $J = 72,7$ Hz, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 3,40 (d, $J = 12,0$ Hz, 1 H), 3,22 - 3,13 (m, 1 H), 3,11 - 3,00 (m, 2 H), 2,96 - 2,85 (m, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,04 - 1,84 (m, 4 H).

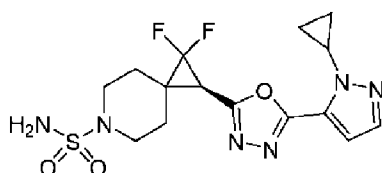
EXEMPLUL 14

(2R)-1,1-Difluor-2-[5-[1-metil-4-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 1-metil-4-(trifluormetil)-1H-pirazol-5-carboxilic (39,0 mg, 0,201 mmoli) în 1,2-diclorețan (0,90 mL) și dimetil sulfoxid (0,10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27,3 mg, 0,201 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (57,8 mg, 0,301 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1R)-2,2-Difluor-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (80,0 mg, 0,281 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 95:5 până la 25:75 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 443,2 [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 4,24 (s, 3 H), 3,44 (d, J = 12,0 Hz, 1 H), 3,25 - 3,12 (m, 1 H), 3,12 - 2,99 (m, 2 H), 2,96 - 2,83 (m, 1 H), 2,04 - 1,86 (m, 4 H).

EXEMPLUL 15**(1R)-1-[1-[3-(Trifluormetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

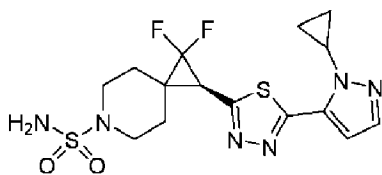
La o soluție de (1R)-1-[1-[3-(trifluormetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan (Intermediar 15) (100 mg, 0,30 mmoli) în 1,4-dioxan (3 mL) au fost adăugate trietilamină (0,062 mL, 0,45 mmoli) și sulfamidă (85 mg, 0,89 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90 °C și a fost lăsat să se agite timp de 10 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, prin eluare cu un gradient de acetonitril: apă: hidroxid de amoniu - 43:57:0,05 până la 73:27:0,05, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 417,1 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (s, 1 H), 7,52 - 7,60 (m, 2 H), 7,44 - 7,47 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,15 - 7,18 (s, 1 H), 4,29 - 4,30 (m, 2 H), 3,34 - 3,26 (m, 2 H), 3,10 - 3,15 (m, 2 H), 1,79 - 1,81 (m, 1 H), 1,60 - 1,70 (m, 2 H), 1,40 - 1,52 (m, 2 H), 0,94 - 0,96 (m, 1 H), 0,72 - 0,75 (m, 1 H).

EXEMPLUL 16**(2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă****Etapa A: (2R)-2-([2-[(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)carbonil]hidrazinil]carbonil)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

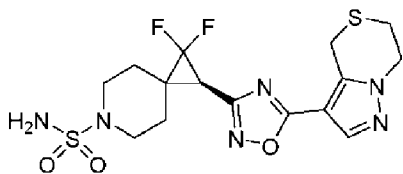
La o soluție de acid (1R)-2,2-difluor-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 10) (80 mg, 0,30 mmoli) în diclormetan (1,5 mL) și dimetilsulfoxid (0,20 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (24 mg, 0,18 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (91 mg, 0,48 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 10 min. A fost adăugată 1-ciclopropil-1H-pirazol-5-carbohidrazidă (Intermediar 16) (54 mg, 0,325 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (30 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 80 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (30 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de diclormetan:metanol - 100:0 până la 95:5 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 419,2 [M+H].

Etapa B: (2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (2*R*)-2-({2-[(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] hidrazinil}carbonil)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (50 mg, 0,12 mmoli) în acetonitril (1,5 mL) a fost adăugată oxichelură de fosfor (0,022 mL, 0,23 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 85°C și a fost lăsat să se agite timp de 10 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost turnat lent într-o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (30 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 70 mL). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 401,4 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 6,82 (s, 2 H), 4,25 (tt, *J* = 7,4, 3,9 Hz, 1 H), 3,58 (d, *J* = 11,8 Hz, 1 H), 3,20 - 3,12 (m, 1 H), 3,12 - 3,03 (m, 2 H), 2,98 - 2,86 (m, 1 H), 2,03 - 1,87 (m, 4 H), 1,22 - 1,04 (m, 4 H).

EXEMPLUL 17**(2*S*)-2-[5-(1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

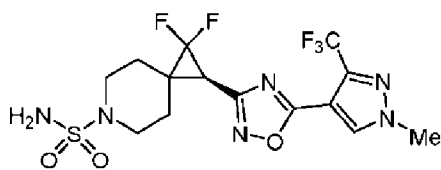
La o soluție de (2*R*)-2-({2-[(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)carbonil] hidrazinil}carbonil)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (descrișă în Exemplul 16) (50 mg, 0,115 mmoli) în tetrahidrofuran (1,50 mL) a fost adăugat reactiv Lawesson (97 mg, 0,24 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 65 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3,5 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 417,4 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,57 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 4,18 (tt, *J* = 7,4, 3,9 Hz, 1 H), 3,77 (d, *J* = 12,5 Hz, 1 H), 3,20 - 3,07 (m, 2 H), 3,07 - 2,96 (m, 1 H), 2,96 - 2,85 (m, 1 H), 2,03 - 1,80 (m, 4 H), 1,22 - 1,06 (m, 4H).

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 18**(2*R*)-2-[5-(6,7-Dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

La o soluție de acid 6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[5,1-c][1,4]tiazin-3-carboxilic (36,8 mg, 0,200 mmoli) în 1,2-diclorețan (0,90 mL) și dimetil sulfoxid (0,10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate succesiv 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27,2 mg, 0,200 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (57,5 mg, 0,300 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1*R*)-2,2-Difluor-*N*'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-

carboximidamidă (Intermediar 11) (59,7 mg, 0,210 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 24:57:19 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 433,2 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,17 (s, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 4,43 - 4,32 (m, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,28 - 3,10 (m, 4 H), 3,10 - 2,97 (m, 2 H), 2,93 - 2,82 (m, 1 H), 2,00 - 1,82 (m, 4 H).

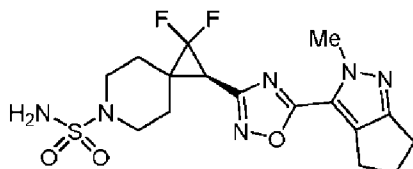
EXEMPLUL 19



(2R)-1,1-Difluor-2-[5-[1-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 1-metil-3-(trifluormetil)-1H-pirazol-4-carboxilic (38,8 mg, 0,200 mmoli) în 1,2-diclorețan (0,90 mL) și dimetil sulfoxid (0,10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate succesiv 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27,2 mg, 0,20 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (57,5 mg, 0,300 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1R)-2,2-Difluor-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (59,7 mg, 0,210 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 95:5 până la 25:75 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 443,2$ [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,91 (s, 1 H), 6,78 (s, 2 H), 4,03 (s, 3 H), 3,37 - 3,24 (m, 1 H), 3,22 - 3,09 (m, 1 H), 3,10 - 2,97 (m, 2 H), 2,95 - 2,79 (m, 1 H), 2,04 - 1,83 (m, 4 H).

EXEMPLUL DE REFERINȚĂ 20

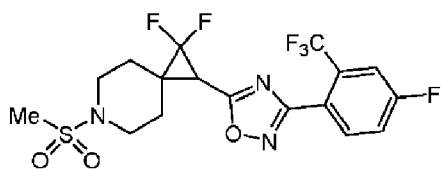


(2R)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 2-metil-2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol-3-carboxilic (33,2 mg, 0,200 mmoli) în 1,2-diclorețan (0,90 mL) și dimetil sulfoxid (0,10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate succesiv 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (27,2 mg, 0,200 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (57,5 mg, 0,300 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1R)-2,2-Difluor-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-

carboximidamidă (Intermediar 11) (68,2 mg, 0,240 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 95°C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 90:10 până la 0:100 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 415,2$ [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 6,79 (s, 2 H), 4,13 (s, 3 H), 3,39 - 3,26 (m, 1 H), 3,24 - 3,12 (m, 1 H), 3,11 - 2,97 (m, 2 H), 2,91 - 2,81 (m, 3 H), 2,69 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,43 (p, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,02 - 1,82 (m, 4 H).

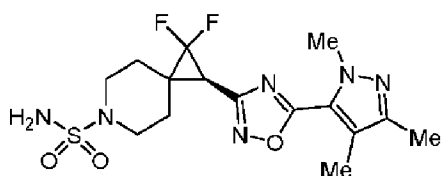
EXEMPLUL 21



1,1-Difluor-2-[3-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan

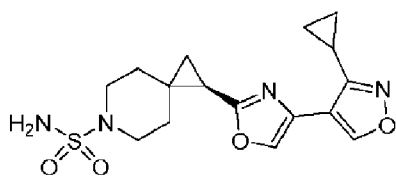
La o soluție de acid 2,2-difluor-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 28) (135 mg, 0,501 mmoli) în 1,2-diclorețan (2,25 mL) și dimetilsulfoxid (0,25 mL) la temperatură ambiantă a fost adăugat 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (77 mg, 0,50 mmoli) urmat de clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (115 mg, 0,600 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se

agite timp de 20 min. A fost adăugată 4-fluor-*N'*-hidroxi-2-(trifluormetil)benzimidamidă (122 mg, 0,550 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 95°C și a fost lăsat să se agite timp de 6 ore. Amestecul de reacție a fost încălzit la 105 °C și a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu apă. Straturile au fost separate și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 95:4:1 până la 50:38:12. Frațiunile de produs au fost combinate și concentrate la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, prin eluare cu un gradient de acetonitril:apă:acid trifluoracetic - 10:90:0,1 până la 95:5:0,1 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 456,2$ [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,00 - 7,91 (m, 2 H), 7,77 (t, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 3,37 - 3,29 (m, 1 H), 3,28 - 3,18 (m, 2 H), 3,03 - 2,94 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,06 (s, 2 H), 2,02 - 1,90 (m, 2 H).

EXEMPLUL 22

(2R)-1,1-Difluor-2-[5-(1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

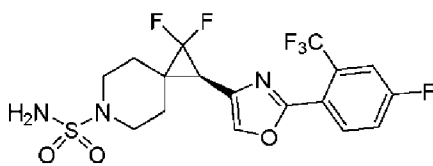
La o soluție de acid 1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-carboxilic (46,2 mg, 0,300 mmoli) în 1,2-dicloroetan (1,4 mL) și dimetil sulfoxid (0,15 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (40,8 mg, 0,30 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (86,0 mg, 0,450 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1R)-2,2-Difluor-*N'*-hidroxi-6-sulfamoi-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (102 mg, 0,360 mmoli), și amestecul de reacție a fost agitat timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 52:36:12 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 403,2$ [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 6,79 (s, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 3,34 (d, $J = 12,6$ Hz, 1 H), 3,23 - 3,13 (m, 1 H), 3,12 - 2,98 (m, 2 H), 2,95 - 2,81 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 2,02 - 1,85 (m, 4 H).

EXEMPLUL 23

(1R)-1-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (1R)-1-[4-(3-ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan (Intermediar 18) (13,7 mg, 0,047 mmoli) în 1,4 -dioxan (0,50 mL) a fost adăugată sulfamidă (24 mg, 0,25 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 70:30 pentru a se obține compusul din titlu. MS: $m/z = 365,1$ [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 9,07 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 3,16 - 3,06 (m, 1 H), 3,06 - 2,91 (m, 2 H), 2,80 - 2,67 (m, 1 H), 2,18 (dd, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 1 H), 2,10 (ddd, $J = 13,4, 8,3, 5,0$ Hz, 1 H), 1,73 - 1,50 (m, 5 H), 1,21 - 1,13 (m, 2 H), 1,07 - 0,98 (m, 2 H), 0,90 - 0,81 (m, 2 H).

EXEMPLUL 24



(2R)-1,1-Difluor-2-{2-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

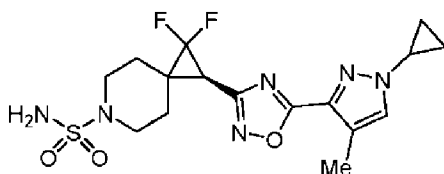
Etapă A: (2R)-N-[(Dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-2-{2-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (2R)-N-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-2-(iodoacetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (Intermediar 24) (133 mg, 0,296 mmoli) în acetat de etil (1,48 mL) au fost adăugate 4-fluor-2-(trifluormetil)benzamidă (77 mg, 0,37 mmoli) și trifluormetansulfonat de argint (95 mg, 0,37 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (10 ml) și acetat de etil (10 ml), și amestecul rezultat a fost lăsat să se agite timp de 3,5 ore. Amestecul a fost filtrat prin Celite®, a fost spălat cu acetat de etil. Straturile au fost separate și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 x). Extractele organice combinate au fost spălate succesiv cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu, o soluție apoasă de HCl (1 M) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 40:45:15 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 511,2 [M+H].

Etapă B: (2R)-1,1-Difluor-2-{2-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

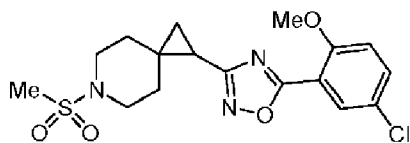
La o soluție de (2R)-N-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-2-{2-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (72 mg, 0,14 mmoli) în metanol (1,41 mL) a fost adăugată hidrazină (0,0443 mL, 1,41 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C și a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 40:45:15 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 456,2 [M+H]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 7,46 - 7,32 (m, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,49 - 3,28 (m, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,49 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 2,03 (m, 1 H), 1,89 (m, 1 H), 1,78 (m, 1 H), 1,65 (m, 1H).

EXEMPLUL 25



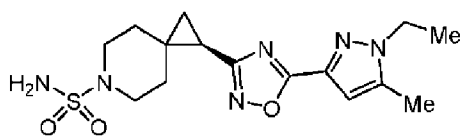
(2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 1-ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-3-carboxilic (Intermediar 20) (33,2 mg, 0,200 mmoli) în 1,2-diclorețan (0,90 mL) și dimetil sulfoxid (0,10 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (308 mg, 0,200 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (49,8 mg, 0,260 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1R)-2,2-Difluor-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (62,5 mg, 0,220 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 16 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 3 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 52:36:12 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 415,3 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,91 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 3,91 - 3,81 (m, 1 H), 3,39 - 3,25 (m, 1 H), 3,21 - 3,10 (m, 1 H), 3,10 - 2,99 (m, 2 H), 2,91 - 2,80 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,02 - 1,84 (m, 4 H), 1,15 - 0,98 (m, 4 H).

EXEMPLUL 26

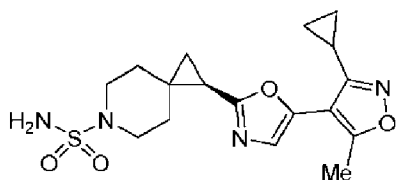
1-[5-(5-Chlor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan, enantiomer A

La o soluție de acid 5-clor-5-metoxibenzoic (93,0 mg, 0,501 mmoli) în 1,4-dioxan (2 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (89,0 mg, 0,550 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. A fost adăugată N-hidroxi-6-metilsulfonil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 21) (124 mg, 0,498 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 120°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 52:36:12 pentru a se obține compusul racemic din titlu. Amestecul a fost supus rezoluției prin SFC, utilizând o coloană ChiralPak AS-H și prin eluare cu metanol:dioxid de carbon - 25:75. Primul vârf major de eluat a fost 1-[5-(5-clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan, enantiomer A, compusul din titlu, și al doilea vârf major de eluat a fost 1-[5-(5-clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-(metilsulfonil)-6-azaspiro[2,5]octan, enantiomer B. MS: m/z = 398,2 [M+H]. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,94 (d, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,36 - 3,27 (m, 1 H), 3,21 (t, J = 5,4 Hz, 2 H), 3,11 (ddd, J = 11,1, 7,3, 3,5 Hz, 1 H), 2,98 (ddd, J = 11,1, 7,0, 3,3 Hz, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,19 (dd, J = 7,9, 6,2 Hz, 1 H), 1,77 - 1,56 (m, 3 H), 1,26 - 1,13 (m, 2 H).

EXEMPLUL 27

(1R)-1-[5-(1-Etil-5-metil-1H-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 1-etil-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilic (31,0 mg, 0,201 mmoli) în 1,4-dioxan (1 mL) a fost adăugat 1,1'-carbonildiimidazol (32,7 mg, 0,201 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. A fost adăugat [(1R)-N'-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 2) (50,0 mg, 0,201 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 90°C și a fost lăsat să se agite timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC, prin eluare cu un gradient de acetonitril:apă:acid trifluoracetic - 5:95:0,1 până la 95:5:0,1, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 367,3 [M+H]. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,74 (s, 1 H), 6,72 (s, 2 H), 4,18 (q, J = 7,4 Hz, 2 H), 3,13 - 3,07 (m, 1 H), 3,06 - 2,93 (m, 2 H), 2,79 - 2,72 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,17 - 2,10 (m, 1 H), 1,73 - 1,55 (m, 4 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,21 - 1,12 (m, 2 H).

EXEMPLUL 28

(1R)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

Etapa A: (1R)-N-[2-(3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-2-oxoetil]-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă

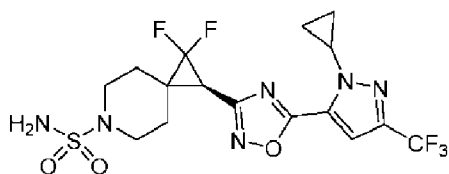
La o soluție de 2-azido-1-(3-ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)etanonă (Intermediar 22) (157 mg, 0,761 mmoli) în tetrahidrofuran (3,0 mL) a fost adăugată trifenilfosfină (200 mg, 0,761 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 2 ore la temperatură ambiantă. A fost adăugată apă (0,05

mL), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Au fost adăugate site moleculare de 4 Å și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min la temperatură ambiantă. Au fost adăugate succesiv acid (1*R*)-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxilic (Intermediar 1) (0,196 g, 0,837 mmoli), HATU (0,347 mg, 0,913 mmoli) și 4-metilmorfolină (0,25 mL, 2,274 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 18 ore la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat în apă (50 mL), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 80 mL). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (50 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de diclormetan:metanol - 100:0 până la 95:5 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 397,2 [M+H].

Etapă B: (1*R*)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (1*R*)-*N*-[2-(3-ciclopropil-5-metiloxazol-4-il)-2-oxoetil]-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboxamidă (45 mg, 0,11 mmoli) în acetonitril (1 mL) a fost adăugată oxiclurură de fosfor (0,013 mL, 0,136 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 85 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost turnat într-o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (20 ml), și amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 40 ml). Extractele organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (20 mL), au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil - 100:0 până la 50:50 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 379,1 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,33 (s, 1 H), 6,73 (s, 2 H), 3,19 - 3,08 (m, 1 H), 3,07 - 2,91 (m, 2 H), 2,76 - 2,67 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,19 (dd, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 1 H), 1,99 (ddd, *J* = 13,3, 8,2, 5,0 Hz, 1 H), 1,74 - 1,62 (m, 2 H), 1,61 - 1,47 (m, 2 H), 1,22 - 1,12 (m, 2 H), 1,01 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 2 H), 0,88 - 0,79 (m, 2 H).

EXEMPLUL 29

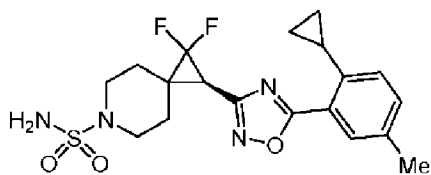


(2*R*)-2-[5-[1-(1-Ciclopropil-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 1-ciclopropil-3-(trifluormetil)-1*H*-pirazol-5-carboxilic (Intermediar 23) (66,0 mg, 0,300 mmoli) în 1,2-diclorețan (1,4 mL) și dimetil sulfoxid (0,15 mL) la temperatură ambiantă au fost adăugate 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (40,8 mg, 0,300 mmoli) și clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (86,0 mg, 0,450 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 15 min. A fost adăugată (1*R*)-2,2-Difluor-*N'*-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-

carboximidamidă (Intermediar 11) (102 mg, 0,360 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 95°C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă, a fost diluat cu apă, straturile au fost separate, și stratul organic a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 96:3:1 până la 52:36:12 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 469,2 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,74 (s, 1 H), 6,80 (s, 2 H), 4,31 (dt, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1 H), 3,39 (d, *J* = 11,7 Hz, 1 H), 3,23 - 3,13 (m, 1 H), 3,11 - 3,00 (m, 2 H), 2,95 - 2,85 (m, 1 H), 2,02 - 1,87 (m, 4 H), 1,30 - 1,22 (m, 2 H), 1,22 - 1,13 (m, 2 H).

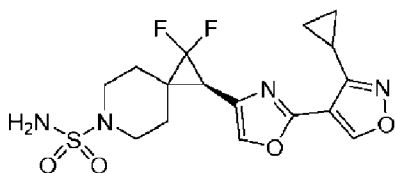
EXEMPLUL 30



(2*R*)-2-[5-(2-(1-Ciclopropil-5-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5] octan-6-sulfonamidă

La o soluție de acid 2-ciclopropil-5-metilbenzoic (37,2 mg, 0,211 mmoli) în 1,2-diclorețan (1,6 mL) și dimetilsulfoxid (0,16 mL) au fost adăugate succesiv clorhidrat de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidă (43,8 mg, 0,229 mmoli), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19,2 mg, 0,141 mmoli) și (1*R*)-2,2-difluor-*N'*-hidroxi-6-sulfamoil-6-azaspiro[2,5]octan-1-carboximidamidă (Intermediar 11) (50 mg, 0,18 mmoli), și amestecul de reacție a fost lăsat să se agite timp de 1 oră la temperatură ambiantă. Amestecul de reacție a fost încălzit la 110 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2,5 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatură ambiantă și a fost filtrat, și filtratul a fost concentrat sub un curent de azot. Reziduul a fost purificat prin HPLC, prin eluare cu un gradient de acetonitril:apă - 20:80 până la 95:5 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 425,2 [M+H]. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 7,76 (s, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,81 (s, 2 H), 3,33 (s, 1 H), 3,16 (s, 1 H), 3,11 - 3,01 (m, 2 H), 2,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 2,61 - 2,53 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,95 - 1,88 (m, 1 H), 0,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 0,70 (q, *J* = 5,8 Hz, 2 H).

EXEMPLUL 31



(2*R*)-2-[2-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

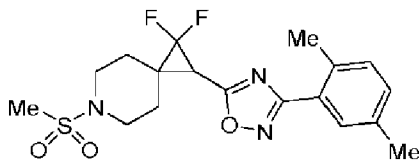
Etapă A: (2*R*)-2-[2-(3-ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de (2*R*)-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-2-(iodoacetil)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (Intermediar 24) (74,5 mg, 0,166 mmoli) în acetat de etil (0,83 mL) au fost adăugate 3-ciclopropilizoxazol-4-carboxamidă (31,5 mg, 0,207 mmoli) și trifluormetansulfonat de argint (53,3 mg, 0,207 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 60 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul a fost diluat cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu (10 ml) și acetat de etil (10 ml), și amestecul a fost lăsat să se agite timp de 4 ore. Amestecul rezultat a fost filtrat, a fost spălat cu acetat de etil, straturile de filtrat au fost separate, și stratul apos a fost extras cu acetat de etil (2 x). Straturile organice combinate au fost spălate cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu (2 x), o soluție apoasă de HCl (1 M) și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, au fost uscate (sulfat de magneziu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 60:30:10 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 456,3 [M+H].

Etapă B: (2*R*)-2-[2-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

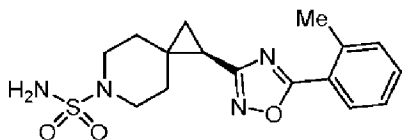
La o soluție de (2*R*)-2-[2-(3-ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]-*N*-[(dimetilamino)metiliden]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă (42 mg, 0,092 mmoli) în metanol (0,92 mL) a fost adăugată hidrazină (0,0289 mL, 0,922 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 50 °C și a fost lăsat să se agite timp de 2 ore. Amestecul de reacție a fost concentrat la presiune redusă și reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu un gradient de hexani:acetat de etil:etanol - 100:0:0 până la 70:23:7 pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 401,2 [M+H]. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,82 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,33 - 3,24 (m, 2 H), 3,11 (m, 1 H), 2,55 - 2,52 (m, 1 H), 2,49 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 1,97 (m, 2 H), 1,79 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,63 (m, 1 H), 1,17 - 1,07 (m, 4 H).

EXEMPLUL 32

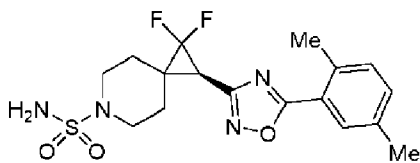


2-[3-(2,5-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-(metilsulfonyl)-6-azaspiro[2,5]octan

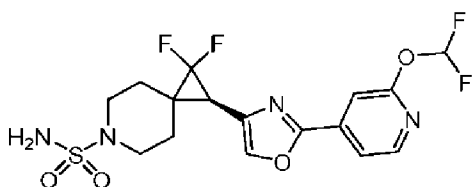
Urmând, în principal, procedurile descrise în Exemplul 21, dar utilizând *N*'-hidroxi-2,5-dimetilbenzencarboximidamidă în loc de 4-fluor-*N*'-hidroxi-2-(trifluormetil)benzimidamidă, a fost obținut compusul din titlu. MS: m/z = 398,3 [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,70 (s, 1 H), 7,29 (s, 2 H), 3,69 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 3,31 - 3,20 (m, 3 H), 3,10 - 3,03 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,14 - 2,03 (m, 2 H), 2,02 - 1,91 (m, 2 H).

EXEMPLUL 33**(1R)-1-[5-(2-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

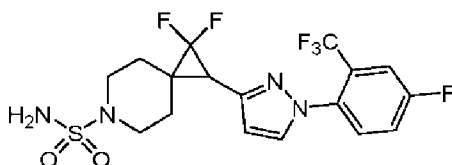
Urmând, în principal, procedurile descrise în Exemplul 1, dar utilizând acid 2-metilbenzoic în loc de acid 2-metil-5-(trifluormetil)benzoic, sa fost obținut compusul din titlu. MS: m/z = 349,1 [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,00 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 6,71 (s, 2 H), 3,17 - 3,10 (m, 1 H), 3,07 - 2,98 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,19 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,80 - 1,73 (m, 1 H), 1,72 - 1,59 (m, 3 H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 2 H).

EXEMPLUL 34**(2R)-2-[5-(2,5-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

Urmând, în principal, procedurile descrise în Exemplul 30, dar utilizând acid 2,5-dimetilbenzoic în loc de acid 2-ciclopropil-5-metilbenzoic, a fost obținut compusul din titlu. MS: m/z = 399,2 [M+H]. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 6,79 (s, 2 H), 3,32 (s, 1 H), 3,20 - 3,14 (m, 1 H), 3,10 - 3,01 (m, 2 H), 2,92 - 2,85 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,03 - 1,88 (m, 4 H).

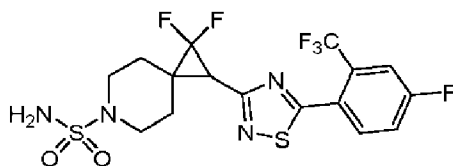
EXEMPLUL 35**(2R)-2-[2-[2-(Difluormetoxi)piridin-4-il]-1,3-oxazol-4-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

Urmând, în principal, procedurile descrise în Exemplul 24, dar utilizând 2-(difluormetoxi)piridin-4-carboxamidă (Intermediar 29) în loc de 4-fluor-2-(trifluormetil)benzamidă, a fost obținut compusul din titlu. MS: m/z = 437,2 [M+H]. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,64 - 7,36 (t, J = 74,5 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,48 - 3,44 (m, 1 H), 3,41 - 3,18 (m, 2 H), 3,14 - 3,09 (m, 1H), 2,50 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 2,04 - 1,92 (m, 2 H), 1,78 - 1,73 (m, 1 H), 1,67 - 1,60 (m, 1 H).

EXEMPLUL 36

1,1-Difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă

La o soluție de clorhidrat de 1,1-difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan (Intermediar 31) (23,7 mg, 0,0576 mmoli) în 1,4-dioxan (2 mL) au fost adăugate sulfamidă (24,3 mg, 0,253 mmoli) și trietilamină (0,04 mL, 0,25 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 100 °C și a fost lăsat să se agite timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost adăugată apă (5 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (2 x 5 ml), a fost uscat (sulfat de sodiu), filtrat, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin HPLC preparativă, prin eluare cu un gradient de acetonitril:apă:hidroxid de amoniu - 36:64:0,1 până la 66:34:0,1, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 454,9 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (s, 1 H), 7,67 - 7,70 (m, 1 H), 7,59 - 7,60 (m, 2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,34 - 3,35 (m, 1 H), 3,00 - 3,31 (m, 3 H), 2,63 - 2,66 (m, 1 H), 1,93 - 1,96 (m, 2 H), 1,75 - 1,79 (m, 2 H).

EXEMPLUL 37**1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă**

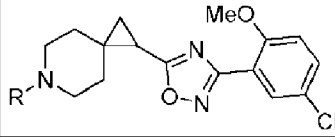
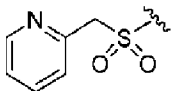
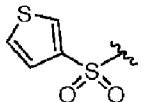
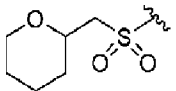
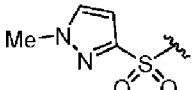
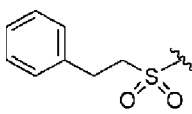
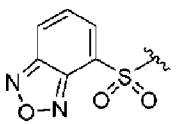
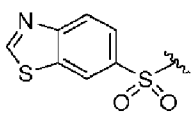
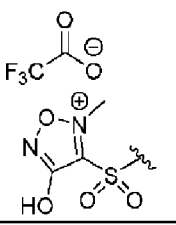
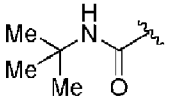
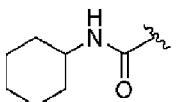
La o soluție de clorhidrat de 1,1-difluor-2-f 5-[4-fluor-2-(trifluormetil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan (Intermediar 35) (61 mg, 0,14 mmoli) în 1,4-dioxan (2 mL) au fost adăugate trietilamină (43,1 mg, 0,43 mmoli) și sulfamidă (68,2 mg, 0,71 mmoli), și amestecul de reacție a fost încălzit la 95 °C și a fost lăsat să se agite timp de 12 ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatură ambiantă și a fost diluat cu apă (5 ml). Amestecul rezultat a fost extras cu acetat de etil (3 x 5 ml). Extractele organice combinate au fost uscate (sulfat de sodiu), filtrate, și filtratul a fost concentrat la presiune redusă. Reziduul a fost purificat prin cromatografie pe silicagel, prin eluare cu eter de petrol:acetat de etil - 50:50, pentru a se obține compusul din titlu. MS: m/z = 472,8 [M+H]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,71 (dd, J_1 = 8,4 Hz, J_2 = 5,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J_1 = 8,8 Hz, J_2 = 2,0 Hz, 1 H), 7,40 - 7,57 (m, 1 H), 4,43 (br, 2 H), 3,39 - 3,42 (m, 1 H), 3,29 - 3,31 (m, 1 H), 3,15 - 3,18 (m, 2 H), 2,99 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 2,13 - 2,19 (m, 2 H), 1,99 - 2,01 (m, 2 H).

Exemplele care apar în tabelele următoare au fost preparate prin analogie cu exemplele de mai sus, așa cum sunt descrise sau preparate ca rezultat al transformărilor similare cu modificări cunoscute persoanelor de specialitate în domeniu. Materiile prime necesare au fost descrise aici, sunt disponibile comercial, sunt cunoscute în literatură sau sunt sintetizate cu ușurință de către o persoană de specialitate în domeniu. Pe unele căi au fost aplicate strategii directe cu grupare protectoare..

TABEL EX-A

Exemplu	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
A1	H	OMe	H	H	Cl	H	399,1
A2	F	H	H	H	H	H	371,1
A3	F	CF ₃	H	F	H	H	457,1
A4	H	CF ₃	H	H	F	H	421,1
A5	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401,2
A6	H	H	F	H	H	H	389,2
A7	H	F	H	F	H	H	407,2
A8	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	429,2

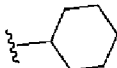
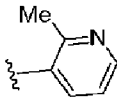
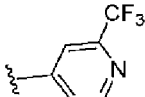
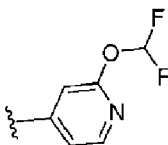
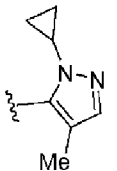
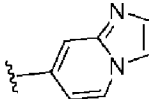
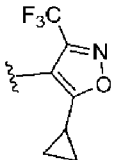
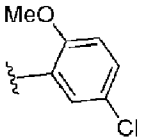
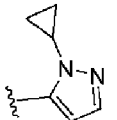
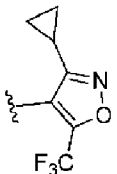
TABEL EX-B

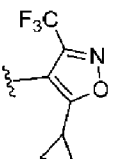
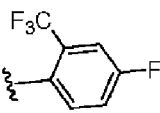
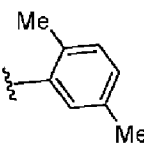
			
Exemplu de referință	R	Comentariu privind stereochemia	MS [M + H]
B1		Racemic	475,2
B2		Racemic	466,2
B3		Amestec de izomeri	482,3
B4		Racemic	464,2
B5		Racemic	488,3
B6		Racemic	502,2
B7		Racemic	517,2
B8		Racemic	482,2 [M]
B9		Racemic	419,2
B10		Racemic	445,3

B11		Racemic	490,2
B12		Racemic	460,2
B13		Racemic	453,3
B14		Racemic	398,2

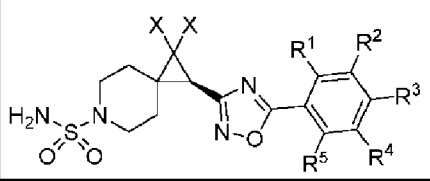
TABEL EX-C

Exemplu	X	Z	R	Comentariu privind stereochimia	MS [M + H]
C1*	H	H		Racemic	365,2
C2*	H	H		Racemic	405,3
C3	F	H		Racemic	390,2
C4	H	H		R	366,1
C5	F	H		R	416,2

C6*	F	H		R	377,2
C7	F	H		R	386,2
C8	F	H		R	440,2
C9	F	H		R	438,1
C10	F	H		R	415,2
C11*	F	H		R	411,2
C12	H	H		R	434,19
C13	H	H		Racemic	399,1
C14	F	H		R	401,3
C15	F	H		R	470,2

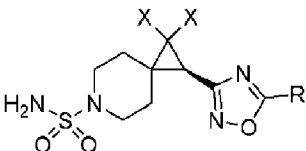
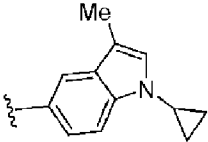
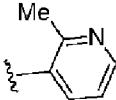
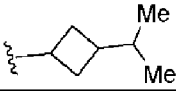
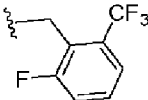
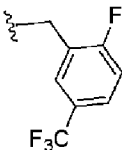
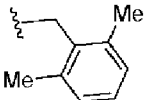
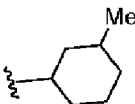
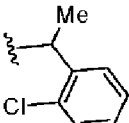
C16	F	H		R	470,2
C17	Cl	H		Racemic	488,8
C18	F	eu		Racemic	413,0
* = exemplu de referință					

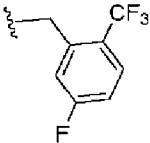
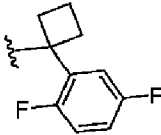
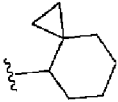
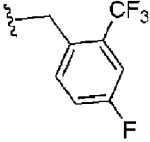
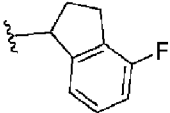
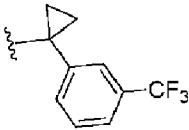
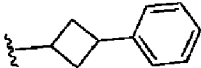
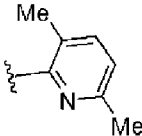
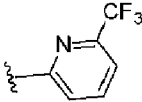
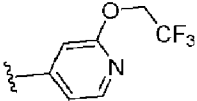
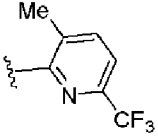
TABEL EX-D

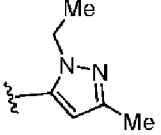
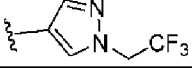
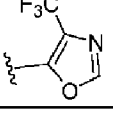
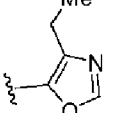
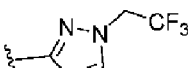
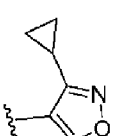
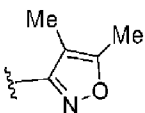
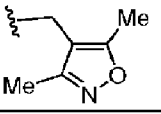
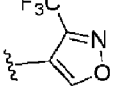
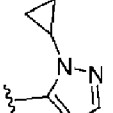
							
Exemplu	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS [M + H]
D1	H	H	CF ₃	H	H	H	403,1
D2	H	OMe	H	H	Cl	H	399,1
D3	H	CN	H	H	H	H	360,1
D4	H	OCHF ₂	H	H	H	H	401,1
D5	H	H	H	CF ₃	H	H	403,1
D6	H	CF ₃	H	H	Br	H	483,0
D7	H	CF ₃	H	Cl		H	437,1
D8	H	H	H	H	H	H	335,2
D9	H	OCHF ₂	H	CF ₃	H	H	469,1
D10	H	OCHF ₂	H	Cl	H	H	435,1
D11	H	H	OCHF ₂	H	H	H	401,1
D12	H	F	H	H	H	CF ₃	421,1
D13	H	H	H	OMe	H	H	365,2
D14	H	H	H	OCHF ₂	H	H	401,2
D15	H	F	H	F	H	H	371,3
D16	H	CF ₃	H	F	H	H	421,2
D17	H	CF ₃	H	H	H	H	403,1
D18	H	OCH ₂ CF ₃	H	H	H	H	433,1
D19	H	eu	H	eu	H	H	363,2
D20	H	OCF ₃	H	H	H	H	419,1
D21	H	OCF ₃	H	H	F	H	437,1
D22	H	OCF ₃	H	H	Cl	H	453,1

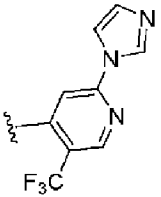
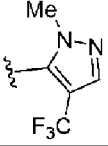
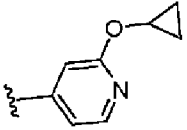
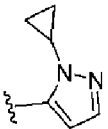
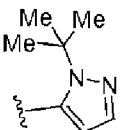
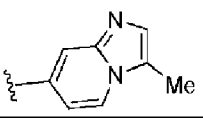
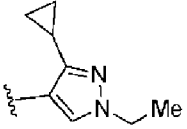
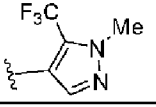
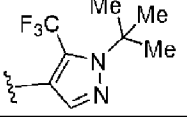
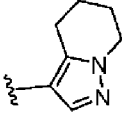
D23	H	H	H	CMe ₂ OH	H	H	393,3
D24	H	OCHF ₂	H	F	H	H	419,1
D25	H	eu	H	eu	eu	H	377,2
D26	F	cPr	H	H	H	H	411,3
D27	H	OMe	H	Cl	H	H	383,2

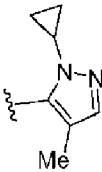
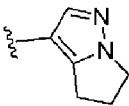
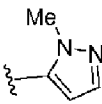
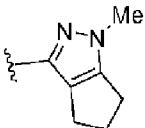
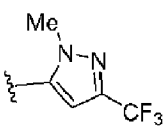
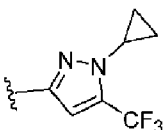
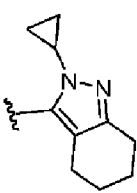
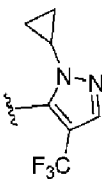
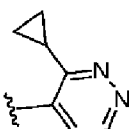
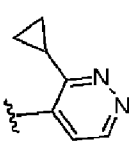
TABEL EX-E

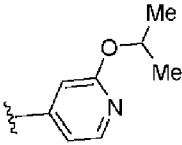
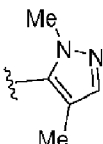
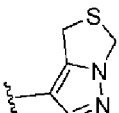
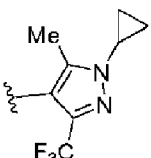
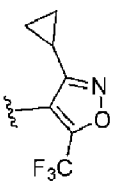
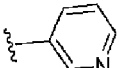
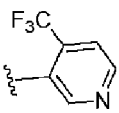
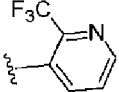
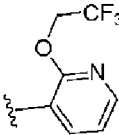
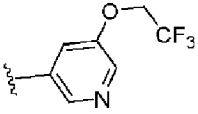
				
Exemplu	X	R	Comentariu privind stereochimia	MS [M + H]
E1*	H		R	428,2
E2	H		R	350,2
E3*	H		Amestec de izomeri	355,2
E4*	H		R	435,1
E5*	H		R	435,2
E6*	H		R	377,2
E7	H		Amestec de izomeri	355,2
E8*	H		Amestec de izomeri	397,1

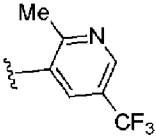
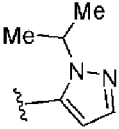
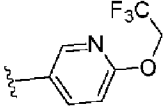
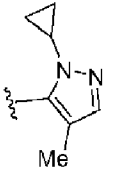
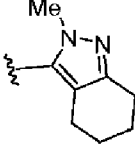
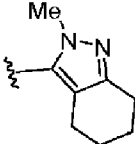
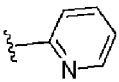
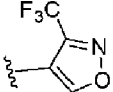
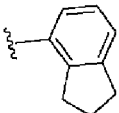
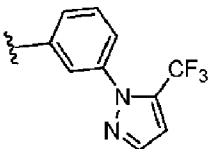
E9*	H		R	435,2
E10*	H		R	425,2
E11	H		Amestec de izomeri	367,2
E12*	H		R	435,1
E13*	H		Amestec de izomeri	393,1
E14*	H		R	443,2
E15*	H		Amestec de izomeri	389,2
E16	H		R	364,2
E17	H		R	404,1
E18	H		R	434,2
E19	H		R	418,2

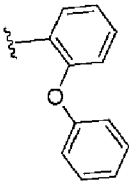
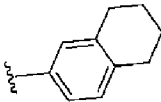
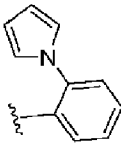
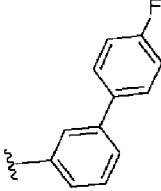
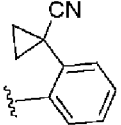
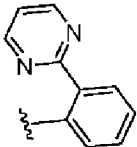
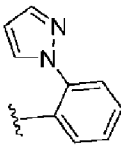
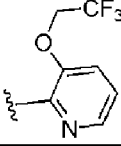
E20	H		R	353,2
E21	H		R	367,3
E22	H		R	407,2
E23	H		R	394,1
E24	H		R	354,2
E25	H		R	407,2
E26	H		R	366,2
E27	H		R	354,2
E28	H		R	368,2
E29	H		R	394,1
E30	H		R	365,2

E31*	H		R	470,2
E32	H		R	407,2
E33*	F		R	428,3
E34	F		R	401,3
E35*	F		R	417,2
E36*	F		R	425,2
E37	F		R	429,2
E38	F		R	443,2
E39	F		R	485,2
E40*	F		R	415,2

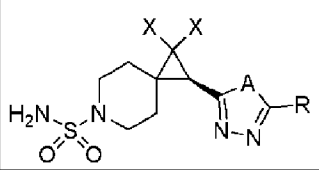
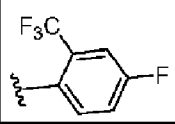
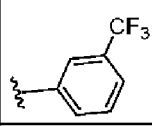
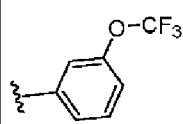
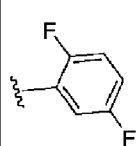
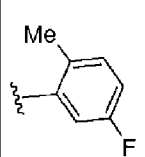
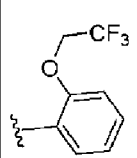
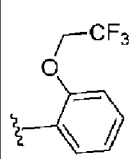
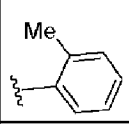
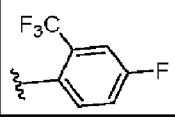
E41	F		R	415,2
E42*	F		R	401,3
E43	F		R	375,2
E44	F		R	415,3
E45	F		R	443,2
E46	F		R	469,2
E47*	F		R	455,2
E48	F		R	469,2
E49	F		R	413,2
E50	H		R	377,2

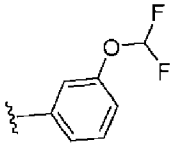
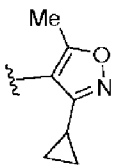
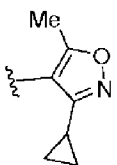
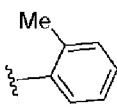
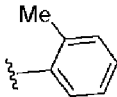
E51*	F		R	430,2
E52	H		R	353,0
E53*	F		R	419,1
E54	F		R	483,2
E55	F		R	470,2
E56	F		R	372,2
E57	H		R	404,1
E58	H		R	404,1
E59	H		R	434,2
E60	H		R	434,2

E61	H		R	418,2
E62	H		R	367,3
E63	H		R	434,2
E64	H		R	379,0
E65*	H		R	393,3
E66*	F		R	429,2
E67	F		R	372,3
E68	F		R	430,2
E69*	H		R	375,2
E70*	H		R	469,1

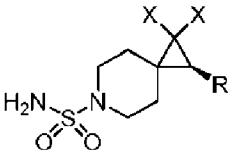
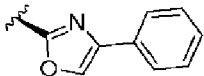
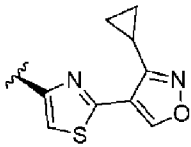
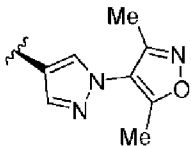
E71 *	H		R	427,1
E72*	H		R	389,2
E73*	H		R	400,1
E74*	H		R	429,2
E75*	H		R	400,1
E76*	H		R	413,1
E77*	H		R	401,2
E78	H		R	434,2
* = exemplu de referință				

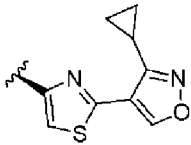
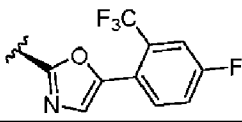
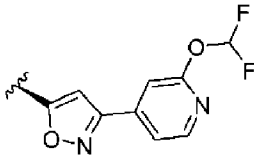
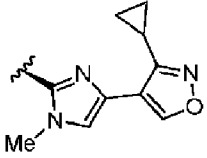
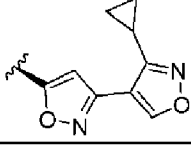
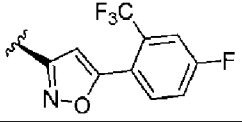
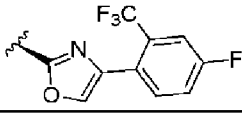
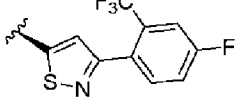
TABEL EX-F

				
Exemplu	X	O	R	MS [M + H]
F1	H	O		421,1
F2	H	O		403,1
F3	H	O		419,1
F4	H	S		387,1
F5	H	O		367,1
F6	H	O		433,2
F7	H	S		449,1
F8	H	S		365,2
F9	H	S		437,2

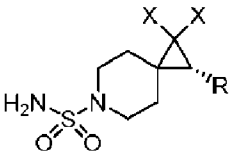
F10	H	S		417,2
F11	H	O		380,2
F12	H	S		396,2
F13	F	O		385,1
F14	F	S		401,1

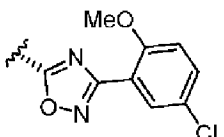
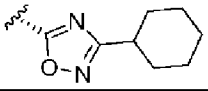
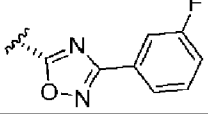
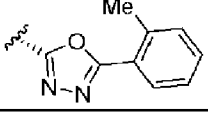
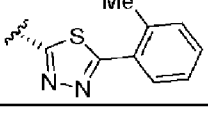
TABEL EX-G

			
Exemplu	X	R	MS [M + H]
G1	H		334,2
G2	H		381,0
G3	H		352

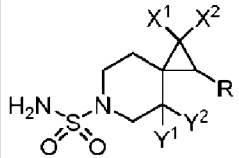
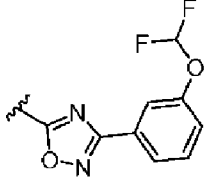
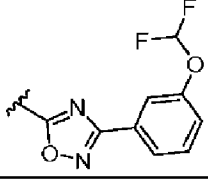
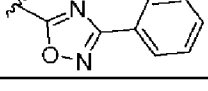
G4	F		417,2
G5	F		456,1
G6	F		436,9
G7	F		414,0
G8	F		401,0
G9	F		456,0
G10	F		456,1
G11	F		472,0

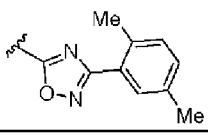
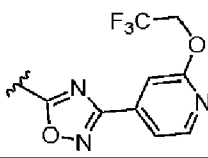
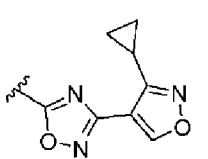
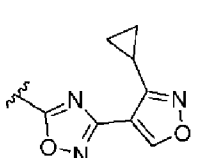
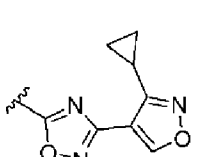
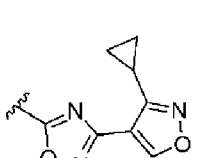
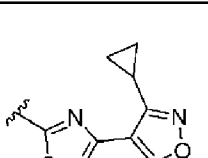
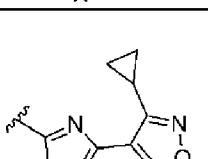
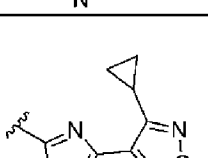
TABEL EX-H

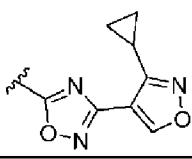
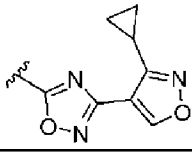
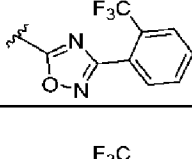
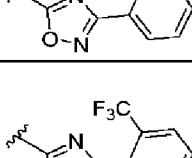
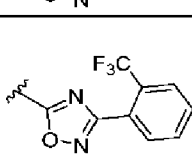
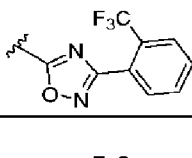
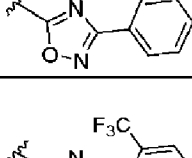
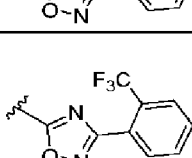
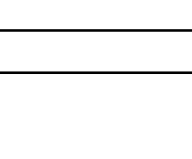
			
Exemplu	X	R	MS [M + H]

H1	H		399,1
H2	F		457,1
H3	F		377,2
H4	F		389,2
H5	F		385,1
H6	F		401,1

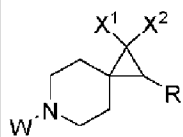
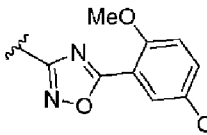
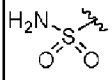
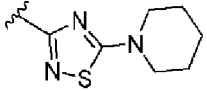
TABEL EX-I

							
Exemplu	X ¹	X ²	Y ¹	Y ²	R	Comentariu privind stereochimia	MS [M + H]
I1 *	H	H	F	H		Un singur izomer	419,2
I2 *	H	H	F	H		Un singur izomer	419,2
I3 *	H	H	F	F		Un singur izomer	371,2

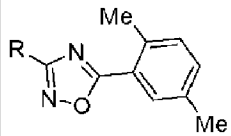
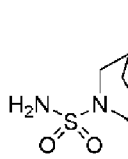
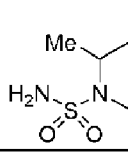
I4*	H	H	F	F		Un singur izomer	399,3
I5*	H	H	eu	H		Un singur izomer	448,3
I6*	H	H	F	H		Un singur izomer	384,2
I7*	H	H	F	H		Un singur izomer	384,1
I8*	H	H	F	H		Un singur izomer	384,1
I9*	H	H	F	H		Un singur izomer	384,2
I10*	H	H	F	H		Un singur izomer	384,2
I11*	F	F	F	H		Amestec de izomeri	420,2
I12*	F	F	F	H		Amestec de izomeri	420,2

I13*	F	F	F	H		Un singur izomer	420,2
I14*	F	F	F	H		Un singur izomer	420,1
I15*	F	F	F	H		Amestec de izomeri	475,3
I16*	F	F	F	H		Amestec de izomeri	475,2
I17*	F	F	F	H		Amestec de izomeri	475,2
I18*	F	F	F	H		Amestec de izomeri	475,2
I19	F	H	H	H		Racemic	473,0
I20	eu	H	H	H		Amestec de izomeri	439,0
I21	eu	eu	H	H		Un singur izomer	435,0
I22	F	F	H	H		Racemic	449,2
* = exemplu de referință							

TABEL EX-J

						
Exemplu de referință	de	X ¹	X ²	W	R	Comentariu privind stereochimia MS [M + H]
J1		H	H			Racemic 398,1
J2		F	F			Racemic 394,0

TABEL EX-K

			
Exemplu de referință	R	Comentariu privind stereochimia	MS [M + H]
K1		Un singur izomer	425,2
K2		Amestec de izomeri	413,0

- 5 Utilitatea compușilor conform prezentei invenții ca modulatori alosterici pozitivi ai activității receptorului nicotinic de acetilcolină $\alpha 7$ poate fi demonstrată prin metodologia cunoscută în domeniu. Activarea directă a $\alpha 7$ (agonism) și potențarea curenților $\alpha 7$ evocați de acetilcolină au fost determinate după cum urmează:

10 TEST FUNCȚIONAL AUTOMAT DE ELECTROFIZIOLOGIE PATCH-CLAMP (TEST A)

- Electrofiziologia automată patch-clamp a fost efectuată utilizând IonFlux HT (Fluxion Biosciences Inc., San Francisco, CA) în configurație de celule în întregime a populației fragmentului izolat sub pipetă. Compușii de testat au fost evaluați pentru capacitatea lor de a modula funcția receptorului nicotinic de acetilcolină $\alpha 7$, atât în prezență, cât și în absența agonistului natural $\alpha 7$ de acetilcolină. O linie celulară HEK care exprimă stabil, atât RIC-3 uman, cât și $\alpha 7$ uman (Precision $\alpha 7$ nAChR/RIC-3, Eurofins Pharma, St. Charles, MO) a fost cultivată în flacoane cu suprafață de 175 cm² de cultură tisulară în trei straturi, la o confluență de cel mult 90% în mediu de creștere DMEM/F-12 suplimentat cu 10% ser fetal bovin inactivat termic, 1% aminoacizi neesențiali, 0,625 μ g/mL de puromicină și 400 μ g/mL de geneticină. Imediat înainte de test, celulele au fost detașate mai întâi prin aspirarea mediului de creștere, clătirea cu soluție salină tamponată cu fosfat Dulbecco, și apoi adăugarea în flacon a 10 mL de Accutase (Innovative Cell

Technologies, San Diego, CA), și apoi incubarea la 37 °C timp de 5 minute. Celulele detașate au fost apoi recuperate prin adăugarea a 40 mL de mediu fără ser CHO suplimentat cu 25 mM HEPES, și au fost balansate ușor într-un tub conic de 50 mL timp de 20 de minute înainte de testul patch-clamp. După recuperare, celulele au fost peletizate prin centrifugare la 1,000 RPM timp de 1 minut într-o centrifugă compactă de laborator; mediul de recuperare a fost aspirat și celulele au fost resuspendate în soluție de înregistrare externă (150 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, 12 mM dextroză) la o densitate de $5,0 \times 10^6$ celule/ml. Suspensia celulară a fost adăugată la godeurile de intrare a celulelor pe o placă IonFlux HT cu populația fragmentului izolat sub pipetă, care a fost clătită anterior și amorsată cu H₂O deionizată. Compușii de testat au fost diluați în serie în DMSO și apoi au fost resuspendați la concentrația finală de testat în soluție de înregistrare externă, cu sau fără adăugare de 40 μM acetilcolină la soluția de înregistrare externă; compușii de testat au fost apoi transferați pe placa IonFlux HT cu populația fragmentului izolat sub pipetă. Soluție de înregistrare internă (110 mM TrisPO₄, 28 mM TrisBase, 0,1 mM CaCl₂, 2 mM MgCl₂, 11 mM EGTA, 4 mM MgATP) a fost adăugată la godeurile de intrare a soluției de înregistrare internă pe placa IonFlux HT cu populația fragmentului izolat sub pipetă încărcată anterior cu celule și compuși de testat, și placa a fost încărcată în instrumentul IonFlux HT. A fost executat un protocol pe IonFlux HT pentru a capta celulele, a pătrunde în celule și a stabili configurația de tip celule în întregime pentru înregistrare; celulele au fost supuse tehnicii potențialului impus, la un potențial de menținere de -60 mV pe durata experimentului, toate experimentele au fost efectuate la temperatura camerei și presiunea de injecție IonFlux HT a fost de 8 psi pentru aplicații cu soluție. După stabilirea configurației de celule în întregime, soluția de înregistrare externă a fost perfuzată în camerele de înregistrare timp de 120 de secunde și apoi a fost aplicată 40 μM acetilcolină timp de 1 secundă și imediat au fost spălate cu soluție de înregistrare externă timp de 60 de secunde. Curentul α7 evocat de 40 μM acetilcolină a servit drept răspuns de curent la care ar fi cuantificate efectele ulterioare ale compusului de testat, în raport cu prezența sau absența a 40 μM acetilcolinei. Apoi, compușii de testat au fost evaluați la concentrații multiple pentru capacitatea lor de a induce sau de a modula răspunsuri de curent α7; au fost evaluate trei concentrații de compus de testat în doză crescătoare la fiecare înregistrare. Pentru a evalua activitatea agonistului compusului de testat, compusul de testat diluat în soluție de înregistrare externă a fost aplicat pornind de la cea mai mică concentrație de compus de testat care este testat din seria de concentrații, timp de 58 de secunde; primele 20 de secunde ale perioadei de aplicare a compusului timp de 58 de secunde au coincis cu o colectare de date care a avut o durată de 20 de secunde și au fost colectate la o viteză de 5,000 de probe/secundă. Pentru a evalua activitatea modulatorului alosteric pozitiv al compusului de testat, imediat după perioada de aplicare de 58 de secunde numai a compusului de testat, aceeași concentrație de compus de testat, diluat în soluție de înregistrare externă care conține 40 μM acetilcolină, a fost aplicată timp de 1 secundă; în acest fel, compusul de testat și agonistul natural al receptorului de acetilcolină au fost aplicate împreună și s-au observat efecte de potențare a compușilor de testat. Aplicarea de 1 secundă a compusului de testat diluat în soluție externă care conține 40 μM acetilcolină a coincis cu o analiză de colectare a datelor care a durat 20 de secunde și a fost colectată la o viteză de 5,000 de probe/secundă, după care soluția de înregistrare externă a fost aplicată doar timp de 42 de secunde. După această spălare de 42 de secunde numai cu soluție de înregistrare externă, următoarea cea mai mare concentrație de compus de testat din seria de concentrații a fost aplicată în absența și apoi în prezența acetilcolinei, așa cum a fost descris anterior, și datele au fost colectate așa cum a fost descris anterior. După ce agonistul compusului de testat și activitatea modulatorului alosteric pozitiv au fost evaluate la trei concentrații crescătoare, experimentul a fost încheiat și scăderea scurgerilor a fost efectuată folosind software-ul de analiză a datelor IonFlux HT. Amplitudinile de vârf ale curentului și aria de sub curbă (AUC) au fost ambele cuantificate pentru fiecare baleiaj de curent folosind software-ul, proprietate intelectuală protejată, și efectele compusului de testat au fost cuantificate după cum urmează.

Activitatea agonistă a compusului de testat a fost calculată ca:

$$\% \text{ Agonism} = (Y/X) \times 100$$

Activitatea potențatorului compusului de testat a fost calculată ca:

$$\% \text{ Potentare} = [(Z/X) \times 100] - 100$$

X = Amplitudinea curentului de vârf (sau AUC) evocată de 40 μM acetilcolină

Y = Amplitudinea curentului de vârf (sau AUC) evocată de compusul de testat diluat în soluție de înregistrare externă

Z = Amplitudinea curentului de vârf (sau AUC) evocată de compusul de testat diluat în soluție de

înregistrare externă care conține 40 μM acetilcolină

Ca atare, compușii de testat, care au evocat aceeași amplitudine a curentului ca 40 μM acetilcolină singură, ar prezenta un % Agonism calculat de 100%. Compușii de testat aplicați concomitent cu 40 μM acetilcolină care au evocat o amplitudine a curentului de 2× curentul evocat de la 40 μM acetilcolină

singură, ar prezenta o potențare calculată de 100%, în timp ce compușii de testat aplicați concomitent cu 40 μ M acetilcolină care au evocat aceeași amplitudine a curentului, așa cum ar face 40 μ M de acetilcolină singură, ar fi caracterizați prin faptul că nu prezintă potențare.

- 5 Datele de agonist și potențare, derivate din amplitudinea curentului de vârf sau din aria de sub curbă (AUC) au fost reprezentate grafic și potrivite folosind o potrivire logistică cu 4 parametri bazată pe algoritmul Levenberg-Marquardt, în care $y = A + ((B-A)/(1+(C/x)^D))$, unde:

A = minimum

B = maximum

C = EC₅₀

- 10 D = Pantă

x = concentrația compusului de testat

y = %Agonism sau %Potențare

Datele de potență pentru compușii din prezenta invenție selectați în testul funcțional automat de electrofiziologie patch-clamp (Testul A) sunt reprezentate în tabelul de mai jos:

Exemplu	Potență $\alpha 7$ nAChR
1	A
2	A
3	C
4	B
5	C
6	B
7	C
8	B
9	A
10	B
11	A
12	B
13	A
14	A
15	B
16	B
17	C
18*	C
19	B
20*	A
21	C
22	A
23	C
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B
29	B
30	A
31	B

Exemplu	Potența $\alpha 7$ nAChR
32	C
33	B
34	A
35	B
36	C
37	C
A1	B
A2	B
A3	B
A4	C
A5	C
A6	B
A7	B
A8	C
B1*	C
B2*	C
B3*	C
B4*	C
B5*	C
B6*	C
B7*	C
B8*	C
B9*	D
B10*	C
B11*	C
B12*	C
B13*	D
B14*	C
C1*	C
C2*	C
C3	B
C4	C
C5	A
C6*	B
C7	C
C8	C
C9	B
C10	A
C11*	C
C12	B
C13	C
C14	B

Exemplu	Potența $\alpha 7$ nAChR
C15	A
C16	A
C17	C
C18	C
D1	C
D2	A
D3	D
D4	B
D5	C
D6	B
D7	C
D8	C
D9	C
D10	A
D11	C
D12	C
D13	C
D14	C
D15	C
D16	B
D17	C
D18	B
D19	B
D20	B
D21	B
D22	B
D23	C
D24	B
D25	B
D26	A
D27	C
E1*	B
E2	C
E3*	C
E4*	D
E5*	C
E6*	C
E7	C
E8*	C
E9*	C
E10*	C
E11	C

Exemplu	Potența $\alpha 7$ nAChR
E12*	C
E13*	C
E14*	C
E15*	C
E16	C
E17	C
E18	C
E19	B
E20	C
E21	B
E22	C
E23	C
E24	C
E25	C
E26	C
E27	C
E28	C
E29	C
E30	C
E31*	C
E32	B
E33*	B
E34	B
E35*	B
E36*	C
E37	A
E38	B
E39	B
E40*	C
E41	A
E42*	C
E43	B
E44	B
E45	C
E46	C
E47*	B
E48	A
E49	B
E50	C
E51*	C
E52	C
E53*	C

Exemplu	Potența $\alpha 7$ nAChR
E54	B
E55	A
E56	C
E57	C
E58	C
E59	B
E60	C
E61	C
E62	C
E63	C
E64	C
E65*	B
E66*	B
E67	C
E68	C
E69*	A
E70*	C
E71*	B
E72*	B
E73*	C
E74*	B
E75*	D
E76*	C
E77*	C
E78	C
F1	C
F2	C
F3	C
F4	C
F5	B
F6	C
F7	B
F8	C
F9	C
F10	B
F11	B
F12	C
F13	B
F14	B
G1	C
G2	C
G3	C

Exemplu	Potența $\alpha 7$ nAChR
G4	B
G5	A
G6	A
G7	C
G8	A
G9	A
G10	A
G11	B
H1	D
H2	C
H3	C
H4	C
H5	C
H6	C
I1 *	C
I2 *	C
I3 *	C
I4 *	C
I5 *	C
I6 *	C
I7 *	C
I8 *	D
I9 *	C
I10 *	C
I11 *	C
I12 *	B
I13 *	C
I14 *	B
I15 *	C
I16 *	C
I17 *	C
I18 *	B
I19	C
I20	C
I21	C
I22	C
J1 *	C
J2 *	C
K1 *	A
K2 *	B
* = exemplu de referință	

Exemplu	Potența $\alpha 7$ nAChR
* Potența definită ca A ($EC_{50} \leq 0,1 \mu M$); B ($0,1 \mu M < EC_{50} \leq 0,5 \mu M$); C ($0,5 \mu M < EC_{50} \leq 5 \mu M$); D ($5 \mu M < EC_{50} \leq 50 \mu M$)	

Valorile EC_{50} de electrofiziologie pentru compușii din prezenta invenție selectați în testul funcțional automat de electrofiziologie patch-clamp (Testul A) sunt furnizate în tabelul de mai jos:

Exemplu	$EC_{50} \alpha 7$ nAChR (nM)
1	98
2	82
3	1300
4	350
5	1200
6	280
7	1100
8	230
9	75
10	220
11	58
12	220
13	73
14	49
15	330
16	450
17	550
18*	800
19	240
20*	98
21	670
22	99
23	1400
24	90
25	210
26	480
27	4000
28	120
29	170
30	2,4
31	130
32	910
33	390
34	4,5
35	150
36	890

MD/EP 3788043 T2 2025.03.31

102

Exemplu	EC ₅₀ α7 nAChR (nM)
37	1200
A1	490
A2	320
A3	190
A4	850
A5	760
A6	140
A7	170
A8	1200
B1*	2300
B3*	1300
B4*	3200
B5*	3000
B7*	3300
B9*	5400
B11*	3500
B12*	3400
B13*	5100
B14*	1100
C1*	3600
C3	400
C4	1100
C5	11
C6*	420
C7	1100
C8	1300
C9	310
C10	82
C11*	2500
C12	170
C14	150
C16	37
C17	2700
C18	1600
D1	520
D2	59
D3	5300
D4	190
D5	960
D7	590
D8	1300
D9	820

MD/EP 3788043 T2 2025.03.31

103

Exemplu	EC ₅₀ α 7 nAChR (nM)
D10	88
D11	510
D12	1200
D13	700
D15	1200
D16	160
D17	630
D18	160
D20	200
D21	240
D22	410
D23	1400
D24	240
D25	130
D26	13
E1*	310
E2	1100
E3*	1900
E4*	7200
E6*	930
E7	3400
E8*	3900
E10*	3400
E11	4300
E12*	3700
E13*	1300
E14*	2000
E15*	1500
E16	1300
E17	1400
E18	1100
E19	290
E20	2700
E21	400
E22	3000
E23	4500
E24	3600
E25	2200
E26	570
E27	1300
E29	1600
E30	780

MD/EP 3788043 T2 2025.03.31

104

Exemplu	EC ₅₀ α7 nAChR (nM)
E31*	4300
E32	330
E33*	470
E34	130
E35	250
E36*	1100
E37	78
E38	270
E39	150
E40*	840
E41	15
E42*	1100
E43	500
E45	550
E46	510
E48	60
E49	270
E50	1400
E51*	530
E52	1700
E53*	1200
E54	500
E55	30
E56	2600
E58	3400
E59	220
E60	2300
E61	1500
E62	1500
E64	520
E65*	420
E66*	120
E67	2100
E68	680
E70*	2300
E71*	360
E72*	110
E73*	640
E75*	6300
E76*	3200
E77*	850
E78	1200

MD/EP 3788043 T2 2025.03.31

105

Exemplu	EC ₅₀ α7 nAChR (nM)
F1	1500
F3	700
F4	1100
F5	420
F6	590
F7	480
F8	750
F9	750
F10	450
F11	410
F12	850
F13	400
F14	290
G1	4000
G2	910
G4	110
G5	91
G6	86
G7	1600
G8	16
G9	78
G10	28
G11	120
H2	2900
H3	4500
H4	1200
H6	3400
I1 *	750
I2 *	1000
I3 *	2300
I4 *	1500
I5 *	1200
I6 *	840
I7 *	1500
I9 *	3300
I10 *	3400
I11 *	820
I12 *	160
I13 *	600
I14 *	330
I15 *	1400
I16 *	2100

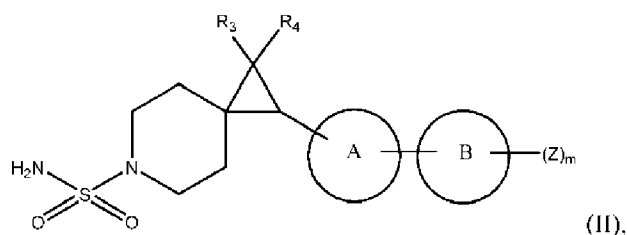
Exemplu	EC ₅₀ α 7 nAChR (nM)
I18*	320
I19	1100
I20	720
I21	1600
I22	860
J1*	760
J2*	1000
K1*	87
K2*	430
* = exemplu de referință	

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 7 July 2011 (2011-07-07), XP002792369, Database accession no. 1311654-00-8
- EP-A1- 2 905 279
- DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 28 September 2011 (2011-09-28), XP002792370, Database accession no. 1333571-90-6
- WO-A1-2017/165256
- DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 29 September 2011 (2011-09-29), XP002792371, Database accession no. 1333782-86-7
- DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 14 February 2012 (2012-02-14), XP002792372, Database accession no. 1356558-70-7
- DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 17 March 2013 (2013-03-17), XP002792373, Database accession no. 1424551-29-0
- DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 19 May 2017 (2017-05-19), XP002792374, Database accession no. 2095972-46-4
- DATABASE REGISTRY [online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 6 March 2018 (2018-03-06), XP002792375, Database accession no. 2185091-40-9

(57) Revendicări:

1. Un compus care are formula (II):



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care;

m este 0, 1, 2 sau 3;

Z este selectat, în mod independent, dintre F, Cl, Br, metil, metoxi, etil, etoxi, propil, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ și ciclopropil;

Inelul A este oxadiazolil, oxazolil, izoxazolil, tiadiazolil, izotiazolil, tiazolil, pirazolil sau imidazolil;

Inelul B este ciclohexil, fenil, pirazolil, piridinil sau izoxazolil;

R^3 este H, F sau $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu unu sau mai mulți halogeni; și

R^4 este H, F sau $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alchil, în care alchilul menționat este opțional substituit cu unu sau mai mulți halogeni.

2. Compusul din revendicarea 1, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, care are formula (II) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care;

m este 0, 1 sau 2;

Z este selectat, în mod independent, dintre F, Cl, Br, metil, metoxi, etil, etoxi, propil, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, și ciclopropil;

Inelul A este oxadiazolil, oxazolil, izoxazolil, sau tiazolil;

Inelul B este fenil, pirazolil, piridinil sau izoxazolil; și

Ambii R^3 și R^4 sunt H, sau ambii R^3 și R^4 sunt F.

3. Compusul din revendicarea 1 care este selectat din grupul constând din

(1R)-1-{5-[2-Metil-5-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(2,5-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

4,4-Difluor-1-{3-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer C;

1-{3-[3-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-4-fluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă, diastereomer E;

(1R)-1-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{2-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3-tiazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-Metil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[3-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-{3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[2-(Difluorometoxi)-5-metilpiridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-{5-[1-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{1-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*S*)-2-[5-(1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-{5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-[5-(1,3,4-trimetil-1*H*-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-{2-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-4-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[5-(1-Ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-[5-(1-Etil-5-metil-1*H*-pirazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-{5-[1-Ciclopropil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[5-(2-Ciclopropil-5-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[2-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-oxazol-4-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-[5-(2-Metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[5-(2,5-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-{2-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]-1,3-oxazol-4-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

1,1-Difluor-2-{1-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1*H*-pirazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-[3-(5-Clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-{3-[5-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-{3-[3-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[3-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

2-[3-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-[3-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[3-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-(3-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-[3-(2-metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-1,1-Difluor-2-{3-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-{3-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[3-(1-Ciclopropil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1*R*)-1-{3-[5-Ciclopropil-3-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

1-[3-(5-Clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2*R*)-2-[3-(1-Ciclopropil-1*H*-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{3-[3-Ciclopropil-5-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{3-[5-Ciclopropil-3-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

1,1-Diclor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[5-Clor-2-metoxifenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-(Trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[5-Brom-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-Clor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-(5-Fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(Difluorometoxi)-4-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-Clor-2-(difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[3-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-Fluor-6-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(4-Metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-(Difluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(2,4-Difluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(Trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(2,4-Dimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(Trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[5-Fluor-2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[5-Clor-2-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(Difluorometoxi)-4-fluorofenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(2,4,5-Trimetilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(2-Ciclopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(5-Fluor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(2-Metilpiridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(3-Metilciclohexil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(3,6-Dimetilpiridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[3-Metil-6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(1-Etil-3-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-(Trifluorometil)-1,3-oxazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(4-Etil-1,3-oxazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[1-(2,2,2-Trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(4,5-Dimetilizoxazol-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[3-(Trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(1H-Imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[1-Metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[2-(Ciclopropiloxi)piridin-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(3-Ciclopropil-1-etil-1H-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-{5-[1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-[5-(1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-[5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-{5-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[1-Ciclopropil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[1-Ciclopropil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(1,4-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[1-Ciclopropil-5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-2-{5-[3-Ciclopropil-5-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-[5-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(Trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-Metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[1-(Propan-2-il)-1H-pirazol-5-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[6-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-3-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-[5-(1-Ciclopropil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-[5-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(2R)-1,1-Difluor-2-{5-[3-(trifluorometil)izoxazol-4-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-(5-{3-[5-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-1,2,4-oxadiazol-3-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(Pirimidin-2-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

(1R)-1-{5-[2-(1H-Pirazol-1-il)fenil]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)piridin-2-il]-1,2,4-oxadiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[3-(Trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[3-(Trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(2,5-Difluorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(5-Fluor-2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[2-(2,2,2-Trifluoroetoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(2-Metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-{5-[3-(Difluorometoxi)fenil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[5-(3-Ciclopropil-5-metilizoxazol-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-(4-Fenil-1,3-oxazol-2-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[2-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1R)-1-[1-(3,5-Dimetilizoxazol-4-il)-1H-pirazol-4-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[2-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-{3-[2-(Difluorometoxi)piridin-4-il]izoxazol-5-il}-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-[4-(3-Ciclopropilizoxazol-4-il)-1-metil-1H-imidazol-2-il]-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-2-(3'-Ciclopropil-3,4'-biizoxazol-5-il)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-{4-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,3-oxazol-2-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (1S)-1-[3-(5-Clor-2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2S)-1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2S)-2-(3-Ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1,1-difluor-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2S)-1,1-Difluor-2-[3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2S)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 (2R)-1,1-Difluor-2-[5-(2-metilfenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 4,4-Difluor-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 1,1-Difluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-tiadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 1-Fluor-2-{3-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 1-{3-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-2-metil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;
 2-{3-[4-Fluor-2-(trifluorometil)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1,1-dimetil-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă; și
 1,1-Difluor-2-{5-[4-fluor-2-(trifluorometil)fenil]izotiazol-3-il}-6-azaspiro[2,5]octan-6-sulfonamidă;

sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

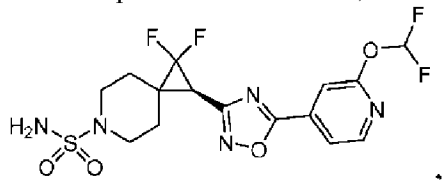
4. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) un compus din oricare dintre revendicările de la 1 la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

5. Compoziția farmaceutică din revendicarea 4, care cuprinde în plus un al doilea agent terapeutic selectat din grupul constând din inhibitori de acetilcolinesterază; antagoniști ai receptorului de NMDA; antipsihotice; inhibitori de MAO-B; și levodopa.

6. Un compus din oricare dintre revendicările de la 1 la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în terapie.

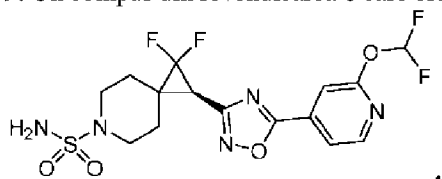
7. Un compus din oricare dintre revendicările de la 1 la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, pentru utilizare în modularea activității $\alpha 7$ nAChR sau în tratarea deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson și cu schizofrenia la un pacient.

8. Un compus din revendicarea 1, care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

9. Un compus din revendicarea 8 care este



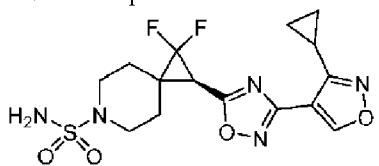
10. O sare acceptabilă farmaceutic a compusului din revendicarea 9.

11. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) compusul din revendicarea 9.

12. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 10.

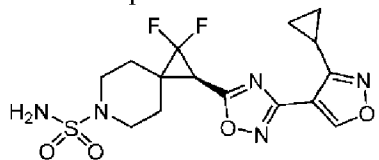
13. Compusul din revendicarea 9 sau sare farmaceutică din revendicarea 10 pentru utilizare în tratarea demenței de tip Alzheimer la un pacient.

14. Un compus conform revendicării 1, care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

15. Un compus din revendicarea 14, care este



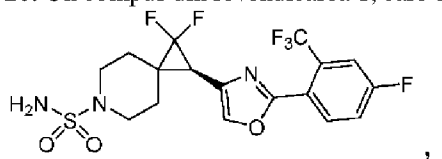
16. O sare acceptabilă farmaceutic a compusului din revendicarea 15.

17. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) compusul din revendicarea 15.

18. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 16.

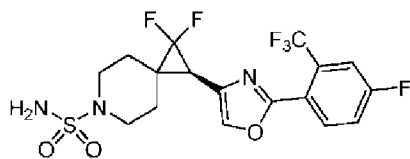
19. Compusul din revendicarea 15 sau sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 16 pentru utilizare în tratarea demenței de tip Alzheimer la un pacient.

20. Un compus din revendicarea 1, care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

21. Un compus din revendicarea 20, care este



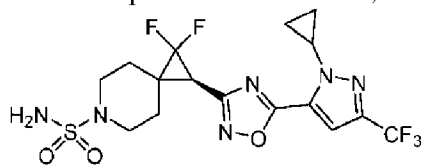
22. O sare acceptabilă farmaceutic a compusului din revendicarea 21.

23. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) compusul din revendicarea 21.

24. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 22.

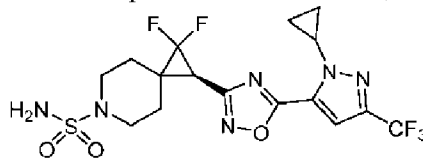
25. Compusul din revendicarea 21 sau sare farmaceutică din revendicarea 22 pentru utilizare în tratarea demenței de tip Alzheimer la un pacient.

26. Un compus din revendicarea 1, care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

27. Un compus din revendicarea 26, care este



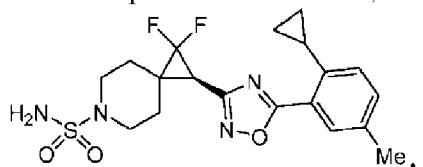
28. O sare acceptabilă farmaceutic a compusului din revendicarea 27.

29. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) compusul din revendicarea 27.

30. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 28.

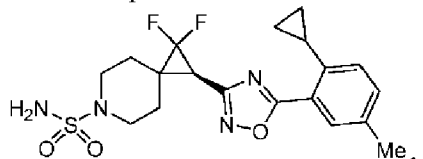
31. Compusul din revendicarea 27 sau sare acceptabilă farmaceutic din revendicarea 28 pentru utilizare în tratarea demenței de tip Alzheimer la un pacient.

32. Un compus din revendicarea 1, care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

33. Un compus conform revendicării 32, care este



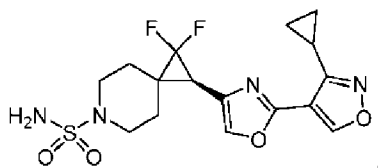
34. O sare acceptabilă farmaceutic a compusului din revendicarea 33.

35. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) compusul din revendicarea 33.

36. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 34.

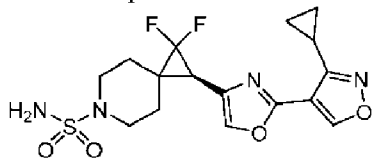
37. Compusul din revendicarea 33 sau sare acceptabilă farmaceutic din revendicarea 34 pentru utilizare în tratarea demenței de tip Alzheimer la un pacient.

38. Un compus din revendicarea 1, care este



sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

39. Un compus din revendicarea 38, care este



40. O sare acceptabilă farmaceutic a compusului din revendicarea 39.

41. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) compusul din revendicarea 39.

42. O compoziție farmaceutică care cuprinde (i) un purtător acceptabil farmaceutic și (ii) sarea acceptabilă farmaceutic din revendicarea 40.

43. Compusul din revendicarea 39 sau sare acceptabilă farmaceutic din revendicarea 42 pentru utilizare în tratarea demenței de tip Alzheimer la un pacient.

44. O combinație farmaceutică care cuprinde:

(i) un compus din oricare dintre revendicările de la 1 la 3, sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia și

(ii) un al doilea agent terapeutic selectat din grupul constând din inhibitori de acetilcolinesterază; antagoniști ai receptorului de NMDA; agoniști de M4 mAChR sau modulatori alosterici pozitivi; antagoniști de mGluR2 sau modulatori alosterici negativi, sau modulatori alosterici pozitivi; antagoniști de 5-HT6; antagoniști ai receptorului histaminic H3; inhibitori de PDE4; inhibitori de PDE9; inhibitori de HDAC6; antipsihotice; inhibitori de LRRK2; inhibitori de MAO-B; și levodopa;

pentru utilizare în tratarea deteriorărilor cognitive asociate cu boala Alzheimer, cu boala Parkinson, sau cu schizofrenia.

45. Combinația farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 44, în care cel de-al doilea agent terapeutic este un inhibitor de acetilcolinesterază selectat dintre donepezil, rivastigmină și galantamină.

46. Combinația farmaceutică pentru utilizare conform revendicării 44, în care cel de-al doilea agent terapeutic este memantină.