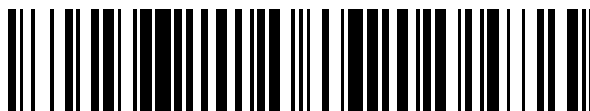


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 952 332**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.08.2018** **PCT/US2018/048372**
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2019** **WO19046318**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2018** **E 18850498 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2023** **EP 3675847**

54 Título: **Compuestos espirocíclicos y sus métodos de preparación y uso**

30 Prioridad:

29.08.2017 US 201762551721 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
30.10.2023

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

GRICE, CHERYL A.;
WEBER, OLIVIA D.;
BUZARD, DANIEL J.;
SHAGHAFI, MICHAEL B. y
JONES, TODD K.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 952 332 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos espirocíclicos y sus métodos de preparación y uso

ANTECEDENTES

La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima responsable de hidrolizar endocannabinoides tales como 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido basado en araquidonato, en el sistema nervioso.

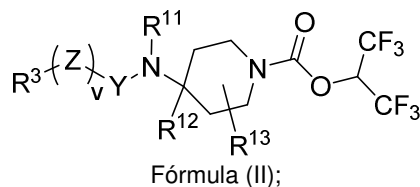
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Esta divulgación proporciona, por ejemplo, compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos que se dan a conocer como al menos un principio activo. La divulgación también proporciona el uso de compuestos que se dan a conocer como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la inhibición de la actividad de MAGL en animales de sangre caliente tales como los seres humanos.

El documento WO2011/151808 da a conocer derivados de carbamato de hexafluoroisopropilo que son inhibidores de MAGL.

El documento WO2016/149401 da a conocer carbamatos de piperazina que son útiles como moduladores de MAGL y ABHD6.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula (II):



donde:

Y es -C(O)-;

Z es cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; donde el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo, -CH₂-fenilo, heteroarilo C₁₋₉, -OR⁷, -CO₂R⁶ y -CH₂CO₂R⁶; donde el heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo y heteroarilo C₁₋₉ están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵; o dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el anillo cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆-(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉, -CO₂R⁶, -CH₂CO₂R⁶ y -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

R¹² es alquilo C₁₋₆;

R¹³ es H o alquilo C₁₋₆; y

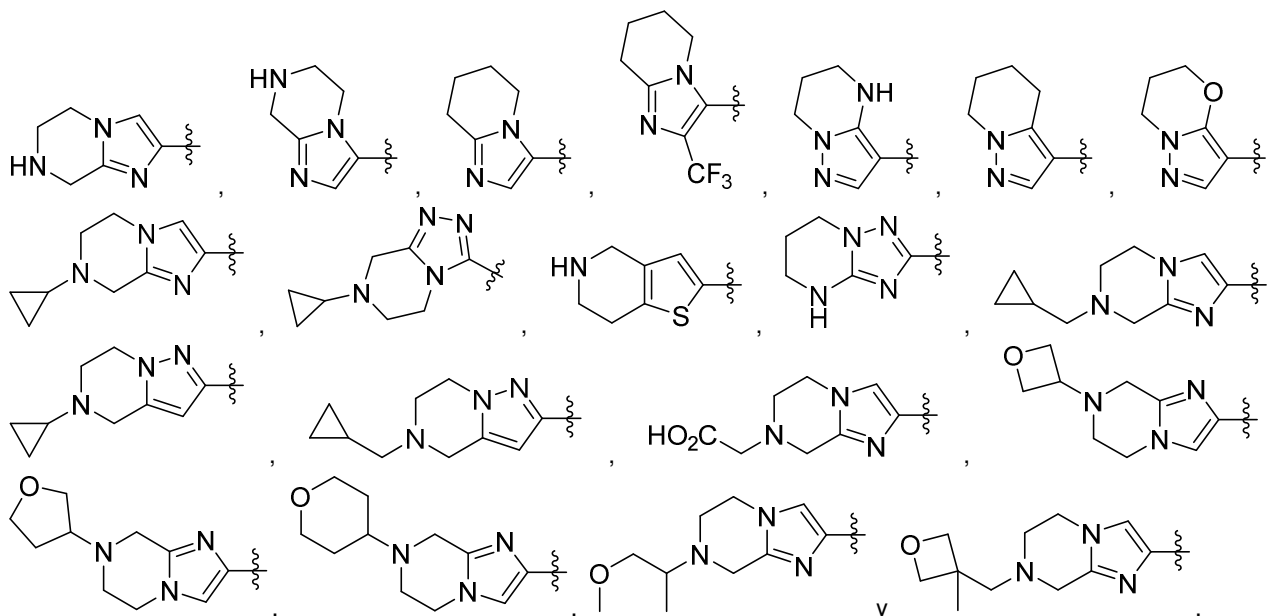
v es 0;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹³ es H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde v es 0. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde v es 1. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es -C(O)-. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es -CH₂-. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde Y es -C(O)-. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹² es -CH₃.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos o tres R⁴, donde dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉ y -CH₂CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona de:



En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, fenilo, -OR⁷, -CO₂H y -CH₂CO₂H, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵, y cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ o -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de un anillo pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₉, donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ está sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₉, donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ está sustituido opcionalmente con un R⁵ y R⁵ es -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato,

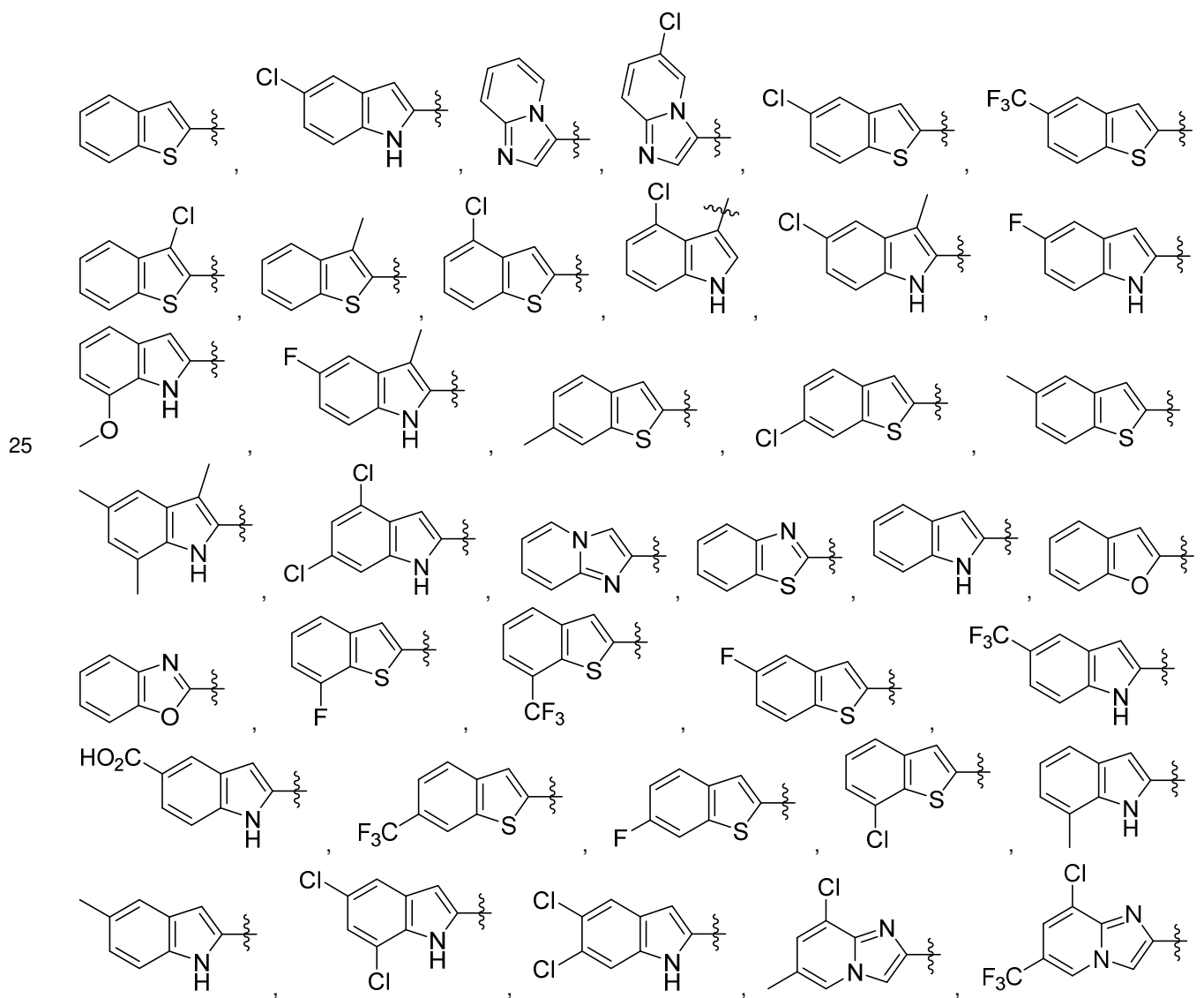
tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de un anillo piridina, pirimidina, piridazina y pirazina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo

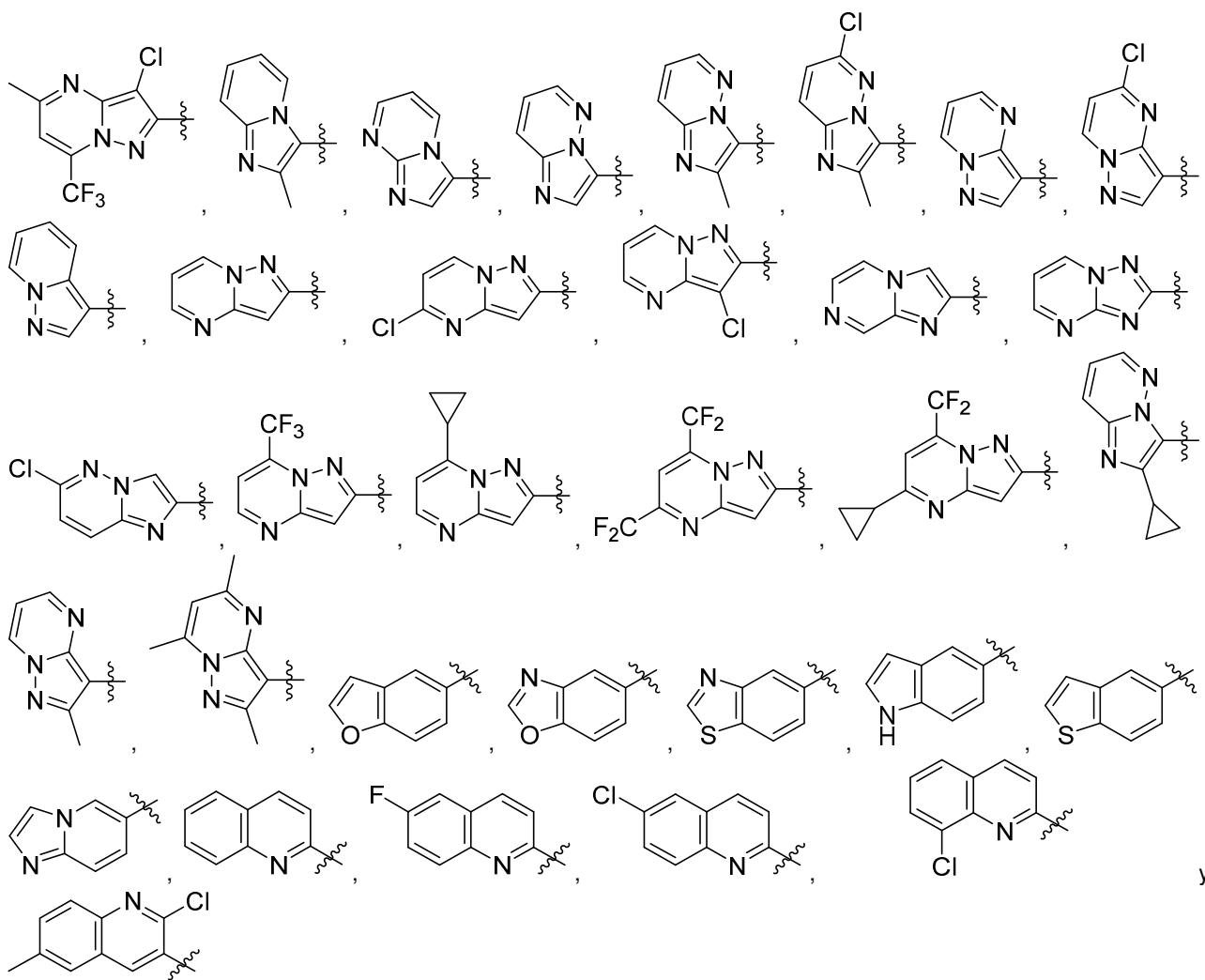
5 bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona

10 independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -OR⁷ y -CO₂R⁶. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de

15 Fórmula (I), (II) o (III), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros seleccionado de un anillo benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolpiridina, imidazolpiridina y pirrolopiridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula

20 (II) o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona de:





5

y

10

15

20

25

30

En otra modalidad es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor neuropático en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor inflamatorio en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la enfermedad se selecciona de migraña, epilepsia/trastorno convulsivo, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, trastorno de tic persistente motor, trastorno de tic persistente vocal y dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable. En otra modalidad es un método de tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la epilepsia/trastorno convulsivo en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la neuromielitis óptica (NMO) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-

óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del síndrome de Tourette en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del trastorno de tic persistente motor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del trastorno de tic persistente vocal en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta divulgación se refiere, al menos en parte, a moduladores o inhibidores de MAGL. Por ejemplo, en la presente se proporcionan compuestos capaces de inhibir MAGL.

Tal como se utilizan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de tales agentes, y la referencia a “la célula” incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de células) y equivalentes de estas. Cuando se utilizan intervalos en la presente para propiedades físicas, tales como el peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende que se incluyan todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y modalidades específicas en estos. El término “aproximadamente”, cuando se refiere a un número o un intervalo numérico, significa que el número o intervalo numérico al que hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico) y, por tanto, el número o intervalo numérico varía entre un 1% y un 15% del número o intervalo numérico indicado. No se pretende que el término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprenden” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) excluya lo que en otras modalidades determinadas, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso, o similares, descritos en la presente, pueda “consistir en” o “consistir esencialmente en” las características descritas.

Definiciones

Tal como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado a continuación.

Tal como se utiliza en la presente, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃... C₁-C_x. C₁-C_x se refiere al número de átomos de carbono que constituyen el resto al cual este designa (excluyendo sustituyentes opcionales).

“Amino” se refiere al radical -NH₂.

“Ciano” se refiere al radical -CN.

“Nitro” se refiere al radical -NO₂.

“Oxa” se refiere al radical -O-.

“Oxo” se refiere al radical =O.

“Tioxo” se refiere al radical =S.

“Imino” se refiere al radical =N-H.

“Oximo” se refiere al radical =N-OH.

“Alquilo” o “alquilen” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₁₅). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a trece átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₁₃). En ciertas modalidades, un alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₈). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a seis átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₆). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cinco átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₅). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a cuatro átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₄). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a tres átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₃). En otras modalidades, un alquilo comprende de uno a dos átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₂). En otras modalidades, un alquilo comprende un átomo de carbono (p. ej., alquilo C₁). En otras modalidades, un alquilo

comprende de cinco a quince átomos de carbono (p. ej., alquilo C₅-C₁₅). En otras modalidades, un alquilo comprende de cinco a ocho átomos de carbono (p. ej., alquilo C₅-C₈). En otras modalidades, un alquilo comprende de dos a cinco átomos de carbono (p. ej., alquilo C₂-C₅). En otras modalidades, un alquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (p. ej., alquilo C₃-C₅). En otras modalidades, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propilo (*n*-propilo), 1-metiletilo (isopropilo), 1-butilo (*n*-butilo), 1-metilpropilo (*sec*-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (*tert*-butilo) y 1-pentilo (*n*-pentilo). El alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Alcoxi” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-alquilo, donde el alquilo es una cadena de alquilo tal como se ha definido anteriormente.

“Alquenilo” se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquenilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo comprende de dos a seis átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo comprende de dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. A menos que indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Alquinilo” se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En ciertas modalidades, un alquinilo comprende de dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo tiene de dos a seis átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo tiene de dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

“Arilo” se refiere a un radical derivado de un sistema anular hidrocarbonado aromático monocíclico o multicíclico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono anular. El sistema anular hidrocarbonado aromático monocíclico o multicíclico contiene solamente hidrógeno y carbono de seis a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema anular está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π (4n + 2) deslocalizados, cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema anular del que se derivan los grupos arilo incluye, pero no se limita a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “arilo” o el prefijo “ar-” (tal como en “aralquilo”) significa que incluye radicales arilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada.

“Arioxi” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-arilo, donde el arilo es tal como se ha definido anteriormente.

“Aralquilo” se refiere a un radical de fórmula -R^c-arilo donde R^c es una cadena de alquilenilo tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno y similares. La parte de la cadena de alquilenilo del radical aralquilo está sustituida opcionalmente tal como se ha descrito anteriormente para una cadena de alquilenilo. La parte arilo del radical aralquilo está sustituida opcionalmente tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo.

“Aralquilo” se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-aralquilo, donde el aralquilo es tal como se ha definido anteriormente.

5 “Aralquenilo” se refiere a un radical de fórmula -R^d-arilo donde R^d es una cadena de alquenileno tal como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo está sustituida opcionalmente tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical aralquenilo está sustituida opcionalmente tal como se ha definido anteriormente para un grupo alquenileno.

10 “Aralquinilo” se refiere a un radical de fórmula -R^e-arilo, donde R^e es una cadena de alquinileno tal como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo está sustituida opcionalmente tal como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena de alquinileno del radical aralquinilo está sustituida opcionalmente tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquinileno.

15 “Cicloalquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado no aromático, monocíclico o policíclico, estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas anulares fusionados o con puentes, que tiene de tres a quince átomos de carbono. En ciertas modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un cicloalquilo comprende de cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. El cicloalquilo está saturado (es decir, que contiene solamente enlaces C-C sencillos) o parcialmente insaturado (es decir, que contiene uno o más dobles enlaces). Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En ciertas modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a ocho átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₈). En otras modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a siete átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₇). En otras modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a seis átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₆). En otras modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a cinco átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₅). En otras modalidades, un cicloalquilo comprende de tres a cuatro átomos de carbono (p. ej., cicloalquilo C₃-C₄). Un cicloalquilo parcialmente insaturado se denomina también “cicloalquenilo”. Los ejemplos de cicloalquenos monocíclicos incluyen, p. ej., ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se pretende que incluya radicales cicloalquilo que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)₂, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)N(R^a)₂, -R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂, -R^b-N(R^a)C(O)OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada.

40 “Halo” o “halógeno” se refiere a sustituyentes bromo, cloro, fluoro o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se han definido anteriormente.

45 “Haloalcoxi” se refiere a un radical alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, tal como se ha definido anteriormente.

50 “Fluoroalquilo” se refiere a un radical alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales fluoro, tal como se han definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo y similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo está sustituida opcionalmente tal como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

55 “Heteroalquilo” se refiere a un radical alquilo de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que no contiene insaturación, que tiene de uno a quince átomos de carbono (p. ej., alquilo C₁-C₁₅) que consiste en átomos de carbono e hidrógeno y uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N y S, donde los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar oxidados opcionalmente y el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos pueden estar colocados en cualquier posición del grupo heteroalquilo que incluye entre el resto del grupo heteroalquilo y el fragmento al que está unido. El heteroalquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroalquilo está sustituido opcionalmente con uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (donde t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

65 “Heterocicloalquilo” se refiere a un radical anular no aromático de 3 a 18 miembros estable que comprende de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique

lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el radical heterocicloalquilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye sistemas anulares fusionados, espiro o con puentes. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo están oxidados opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están cuaternizados opcionalmente. El radical heterocicloalquilo está saturado parcial o totalmente. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxotiomorfolinilo y 1,1-dioxotiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "heterocicloalquilo" incluya radicales heterocicloalquilo tal como se han definido anteriormente que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical anular aromático de 5 a 18 miembros que comprende de uno a diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se utiliza en la presente, el radical heteroarilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, donde al menos uno de los anillos en el sistema anular está insaturado completamente, es decir, contiene un sistema de π electrones ($4n + 2$) deslocalizados, cíclico de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas anulares fusionados o con puentes. El heteroátomo o heteroátomos en el radical heteroarilo están oxidados opcionalmente. Uno o más átomos de nitrógeno, si están presentes, están cuaternizados opcionalmente. El heteroarilo está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo del anillo o anillos. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "heteroarilo" incluya radicales heteroarilo tal como se han definido anteriormente que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo está sustituido opcionalmente tal como se ha descrito anteriormente para los radicales heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo tal como se ha definido anteriormente y donde el punto de enlace del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo está sustituido opcionalmente tal como se describe anteriormente para los radicales heteroarilo.

"Heteroariloxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula -O-heteroarilo, donde el heteroarilo es como se ha definido anteriormente.

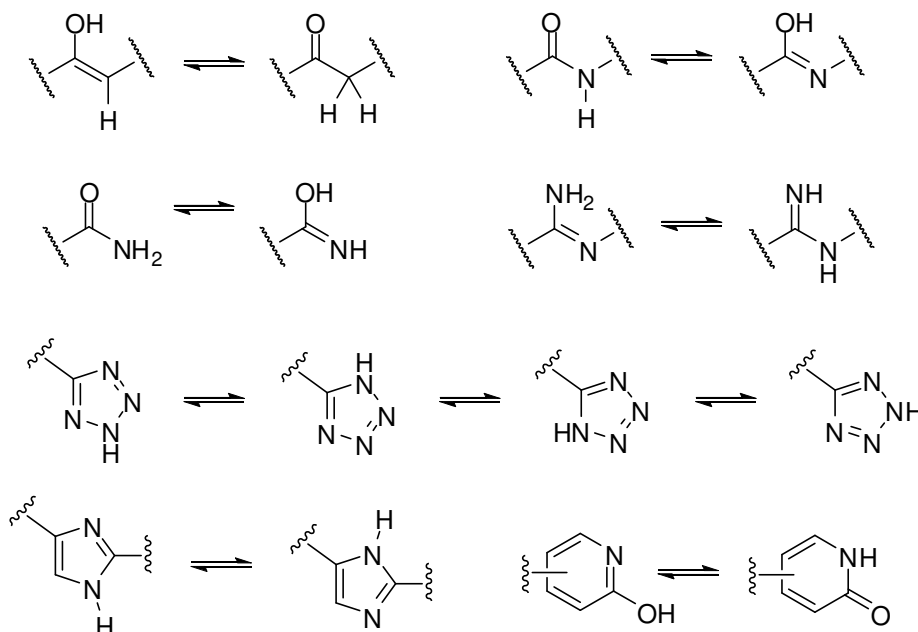
"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquilenos tal como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquilenos del radical heteroarilalquilo está sustituida opcionalmente tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo está sustituida opcionalmente tal como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical enlazado a través de un átomo de oxígeno de fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, donde R^c es una cadena de alquilenos tal como se ha definido anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo está unido opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquilenos del radical heteroarilalcoxi está sustituida opcionalmente tal como se ha definido anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi está sustituida opcionalmente tal como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo.

En algunas modalidades, los compuestos que se dan a conocer en la presente contienen uno o más centros asimétricos y, por tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de su estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*). A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas

estereoisoméricas de los compuestos que se dan a conocer en la presente estén contempladas por esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en la presente contienen dobles enlaces de alqueno, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta divulgación incluya tanto los isómeros geométricos *E* como *Z* (p. ej., *cis* o *trans*). De igual manera, se pretende también que todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas estén incluidas. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (p. ej., *cis* o *trans*) de un doble enlace de alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a isómeros estructurales en torno a un anillo central, tales como los isómeros *orto*, *meta* y *para* en torno a un anillo de benceno.

Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible desplazar un protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. En ciertas modalidades, los compuestos presentados en la presente existen como tautómeros. En circunstancias en las que es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico entre los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen el estado físico, la temperatura, el disolvente y el pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



"Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia descrito anteriormente puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en los que el evento o la circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo sustituido opcionalmente" significa que el radical arilo está o no está sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen ninguna sustitución.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto las sales de adición de ácido como de base. Se pretende que una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos descritos en la presente englobe todas y cada una de las formas salinas farmacéuticamente adecuadas. Son sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en la presente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se incluyen las sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc., e incluyen, por ejemplo, el ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumarico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Así pues, las sales a modo de ejemplo incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos y similares. También se contemplan las sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Las sales de adición de ácido de

compuestos básicos se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal.

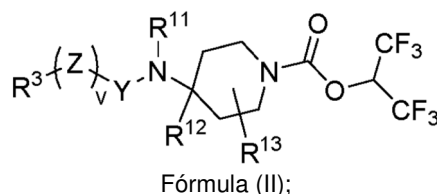
“Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan mediante la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas modalidades, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitlohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilendianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas poliamínicas y similares. Véase Berge *et al.*, *supra*.

Tal como se utilizan en la presente, “tratamiento” o “tratar” o “paliar” o “mejorar” se utilizan indistintamente en la presente. Estos términos se refieren a una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, un beneficio terapéutico y/o a un beneficio profiláctico. Por “beneficio terapéutico” se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal modo que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente siga estando afectado por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente que corre el riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que reporta uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, incluso aunque no se haya diagnosticado esta enfermedad.

Compuestos

Los compuestos de (II) descritos en la presente son moduladores de MAGL. En algunas modalidades, los compuestos son inhibidores de MAGL. Los compuestos de (II) descritos en la presente, y las composiciones que comprenden estos compuestos, son útiles para el tratamiento del dolor.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II):



donde:

Y es -CH₂- o -C(O)-;

Z es cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; donde el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo, -CH₂-fenilo, heteroarilo C₁₋₉, -OR⁷, -CO₂R⁶ y -CH₂CO₂R⁶; donde el heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo y heteroarilo C₁₋₉ están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵; o dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el anillo cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆-(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉, -CO₂R⁶, -CH₂CO₂R⁶ y -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

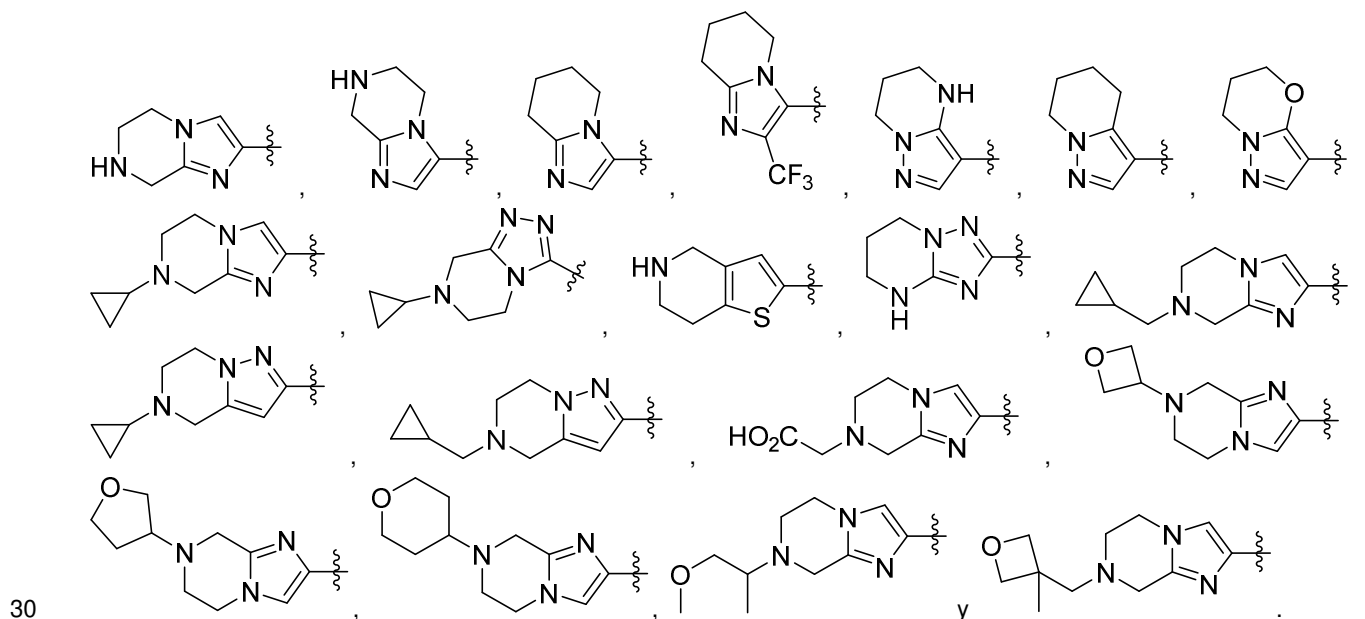
R¹² es alquilo C₁₋₆;

R¹³ es H o alquilo C₁₋₆; y

v es 0 o 1;

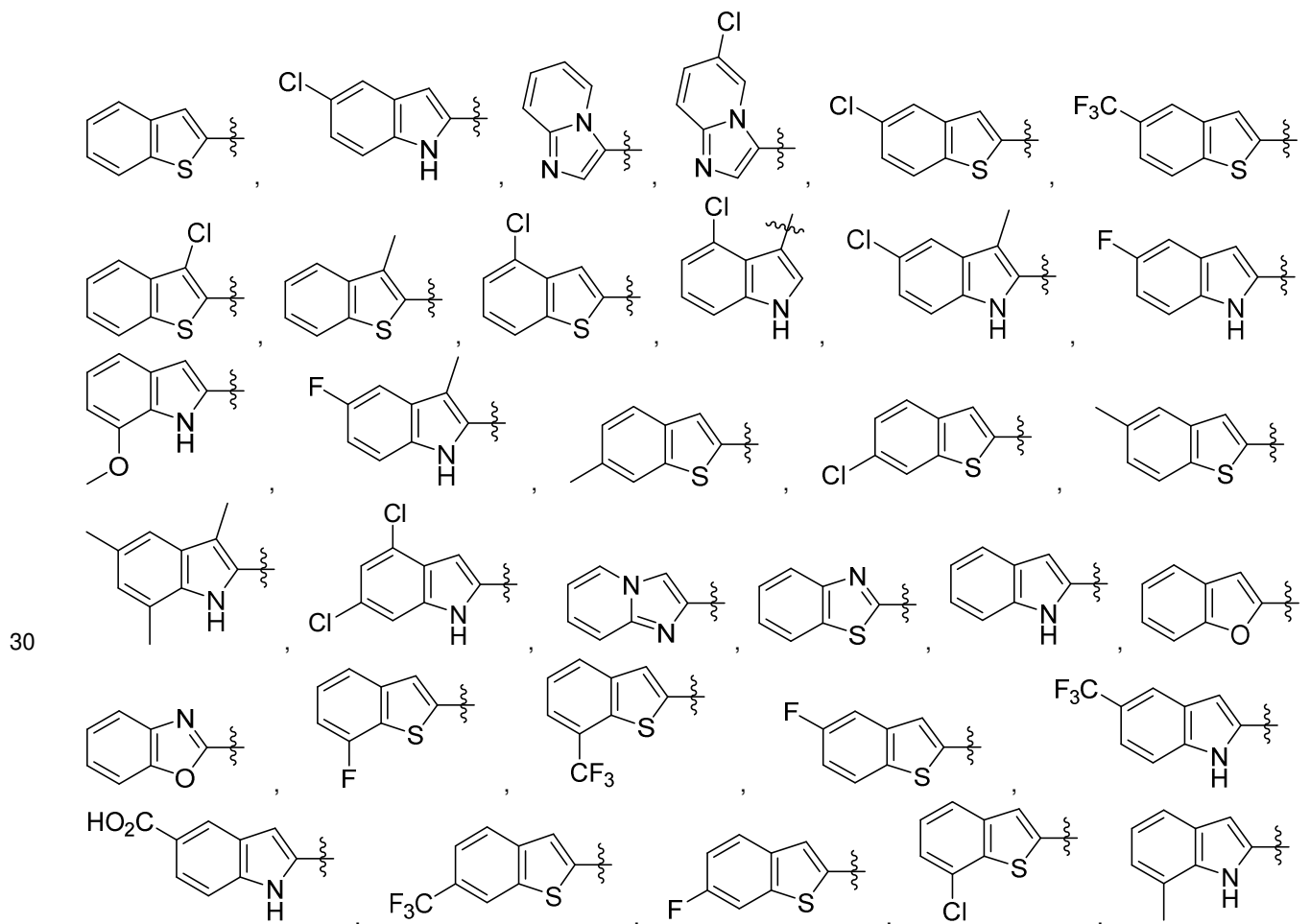
o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

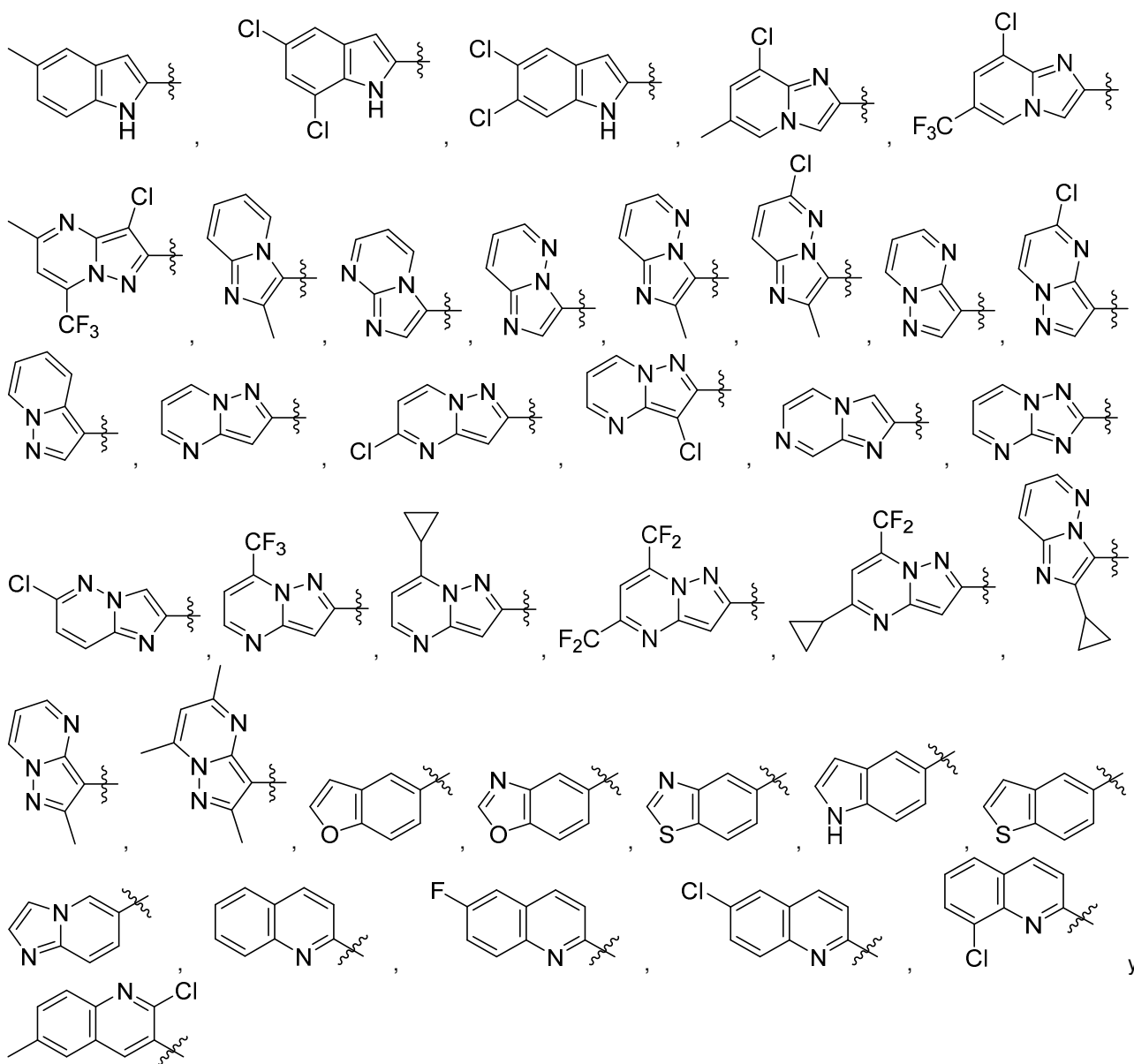
(II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es heteroalquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es cicloalquilo C₃₋₈. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈). En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es heterocicloalquilo C₂₋₉. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es -CH₂CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos o tres R⁴, donde dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona de:



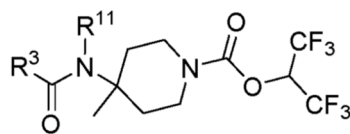
En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, fenilo, -OR⁷, -CO₂H y -CH₂CO₂H, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵, y cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ o -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵, y cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ o -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de un anillo pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo pirazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo tiazol. En otra

(II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con uno, dos o tres R^4 . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con uno, dos o tres R^4 , donde cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -OR⁷ y -CO₂R⁶. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con uno o dos R^4 , donde cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 es halógeno. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 es alquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 es haloalquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros seleccionado de una quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y un anillo naftiridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 se selecciona de:





En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura de Fórmula (IIa):



Fórmula (IIa);

donde:

- 15 R^3 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; donde el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R^4 ;
- 20 cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{2-9} , -alquil C_{1-6} -(heterocicloalquilo C_{2-9}), fenilo, -CH₂-fenilo, heteroarilo C_{1-9} , -OR⁷, -CO₂R⁶ y -CH₂CO₂R⁶; donde el heterocicloalquilo C_{2-9} , -alquil C_{1-6} -(heterocicloalquilo C_{2-9}), fenilo y heteroarilo C_{1-9} están sustituidos opcionalmente con uno o dos R^5 ; o dos R^4 adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el anillo cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R^5 ;

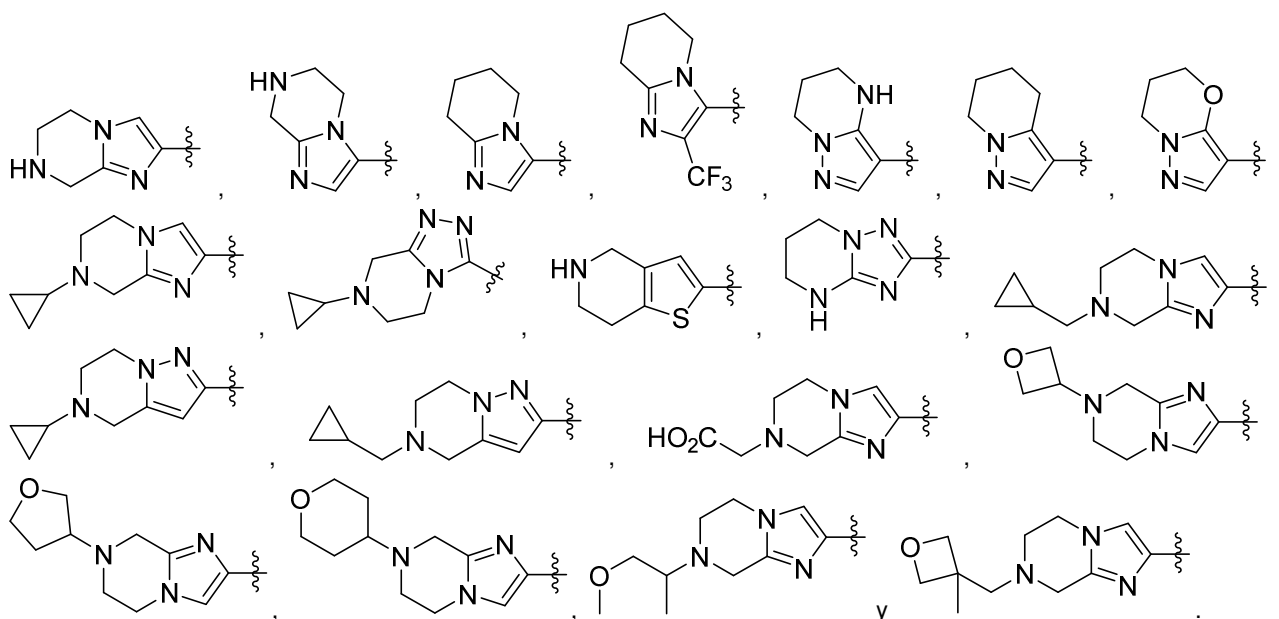
cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉, -CO₂R⁶, -CH₂CO₂R⁶ y -alquil C₁₋₆(heterocicloalquilo C₂₋₉) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y

cada R⁶ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; y R¹¹ es alquilo C₁₋₆; o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -CH₃. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -CH₂CH₃.

[illegible]



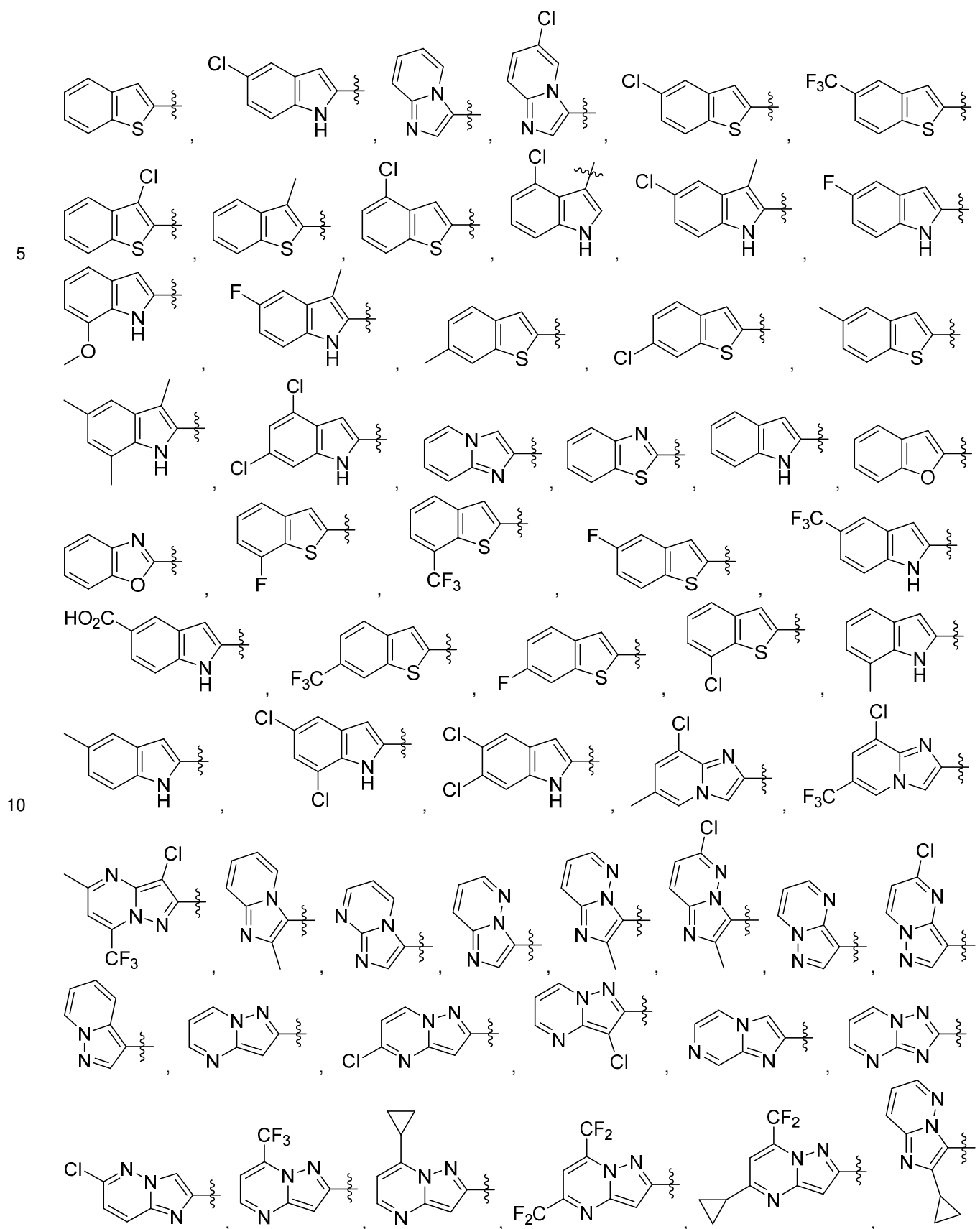
5 En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, fenilo, -OR⁷, -CO₂H y -CH₂CO₂H, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos
 10 opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵, y cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ o -CO₂H. En otra modalidad es un
 15 compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de un anillo pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. En otra modalidad
 20 es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo pirazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo tiazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo isoxazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo oxazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo imidazol. En otra modalidad es un
 25 compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, fenilo, -OR⁷, -CO₂H y -CH₂CO₂H, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos
 30 R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₉, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ está sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₉, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ está sustituido
 35 opcionalmente con un R⁵ y R⁵ es -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de un anillo piridina, pirimidina, piridazina y pirazina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde
 40 En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de un anillo piridina, pirimidina, piridazina y pirazina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde
 45 En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de un anillo piridina, pirimidina, piridazina y pirazina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

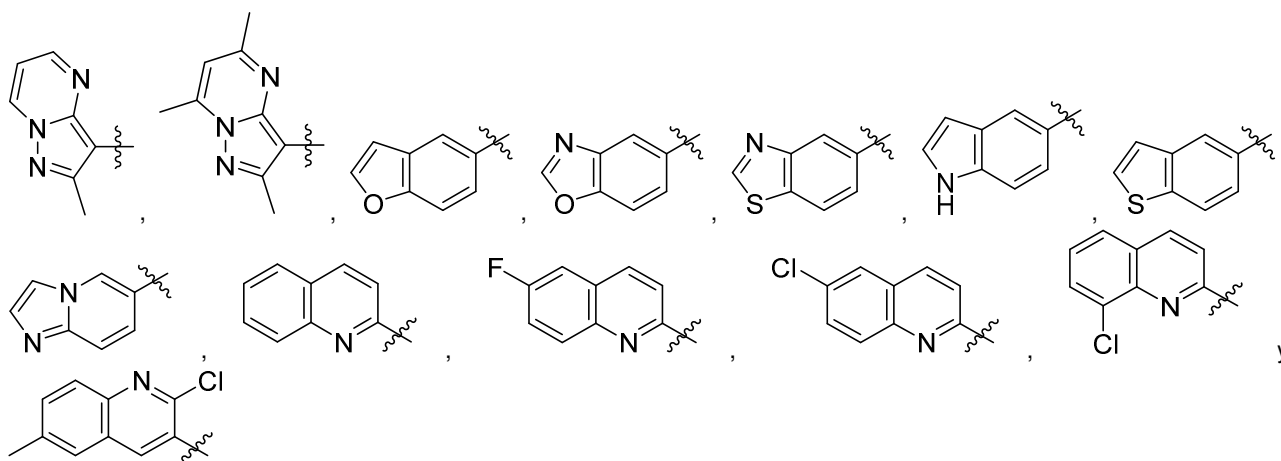
R³ es un anillo piridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable

5 de este, donde R³ es un anillo pirimidina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo piridazina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo pirazina.

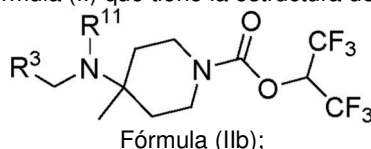
[illegible]

y un anillo naftiridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIa), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona de:





5 En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb) que tiene la estructura de Fórmula (IIb):

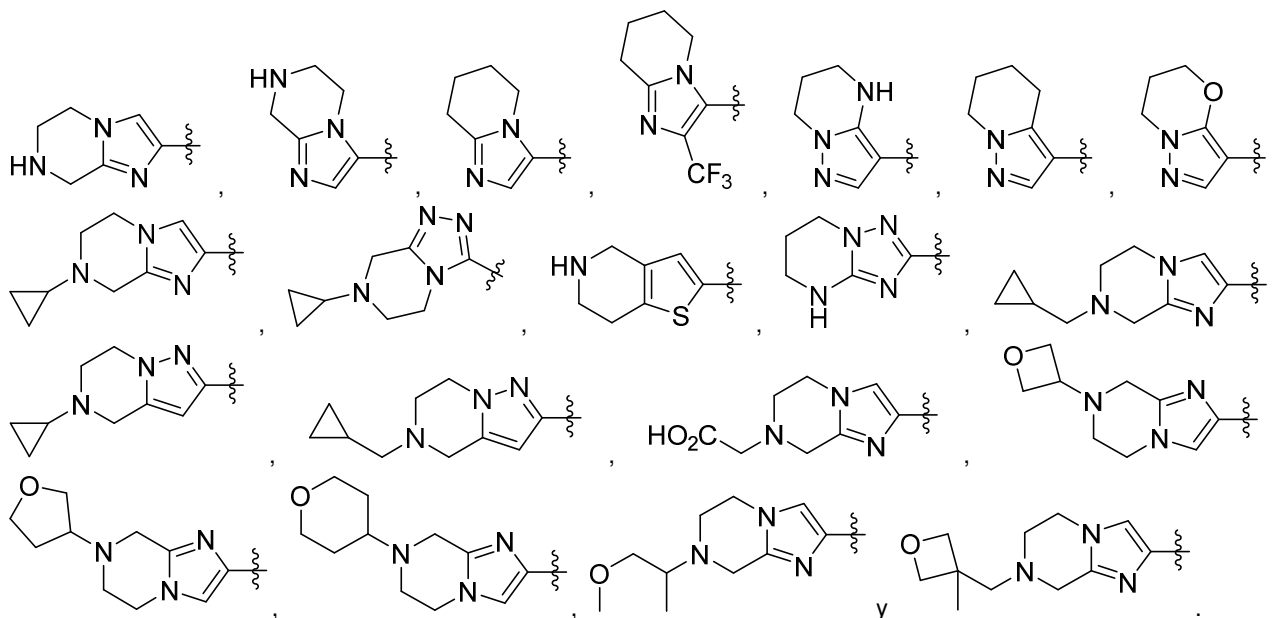


Fórmula (IIb);

donde:

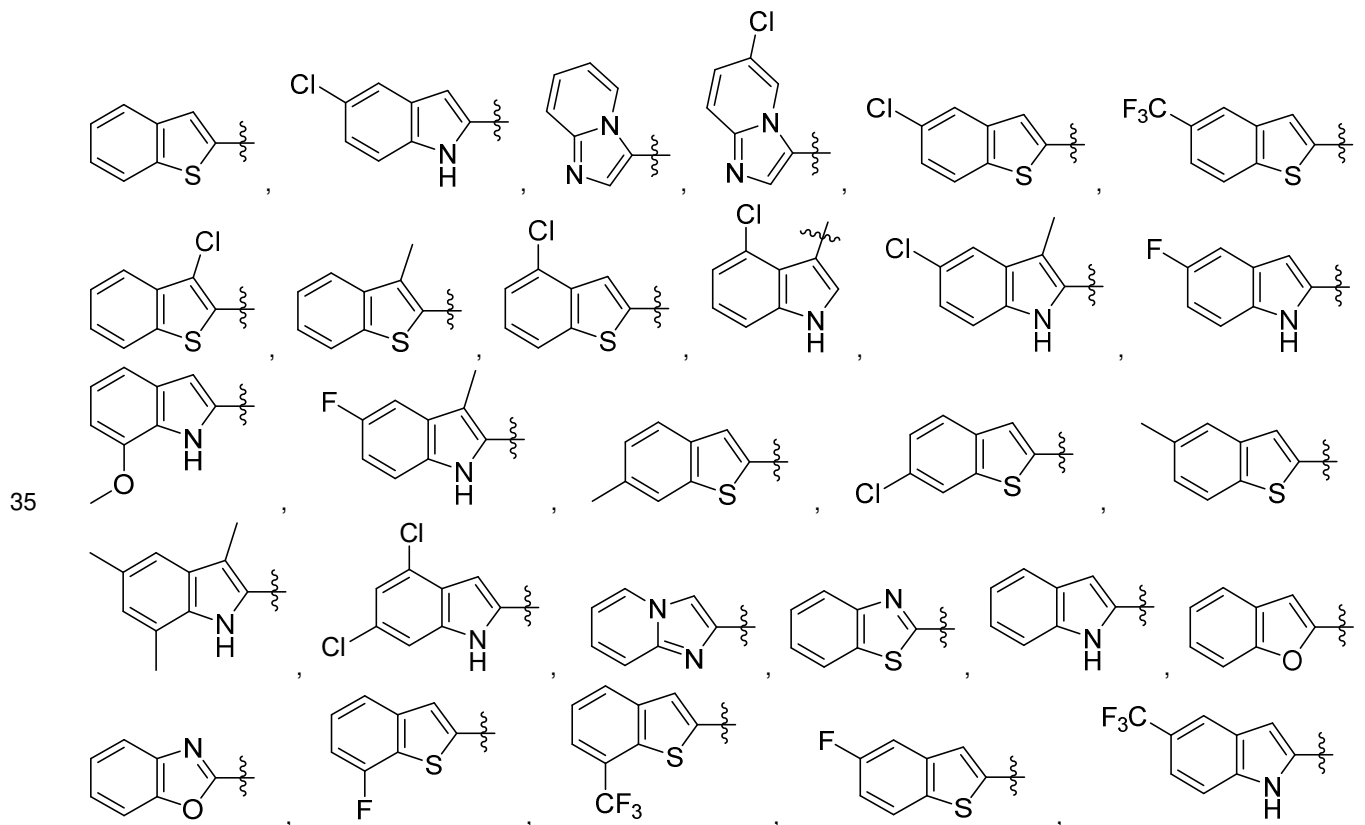
- 10 R³ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; donde el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R⁴;
- 15 cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo, -CH₂-fenilo, heteroarilo C₁₋₉, -OR⁷, -CO₂R⁶ y -CH₂CO₂R⁶; donde el heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo y heteroarilo C₁₋₉ están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵; o dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el anillo cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵;
- 20 cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆-(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉, -CO₂R⁶, -CH₂CO₂R⁶ y -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;
- 25 cada R⁶ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;
- 30 cada R⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; y R¹¹ es alquilo C₁₋₆; o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.
- 35 En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -CH₃. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -CH₂CH₃.
- 40 En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos o tres R⁴, donde dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴

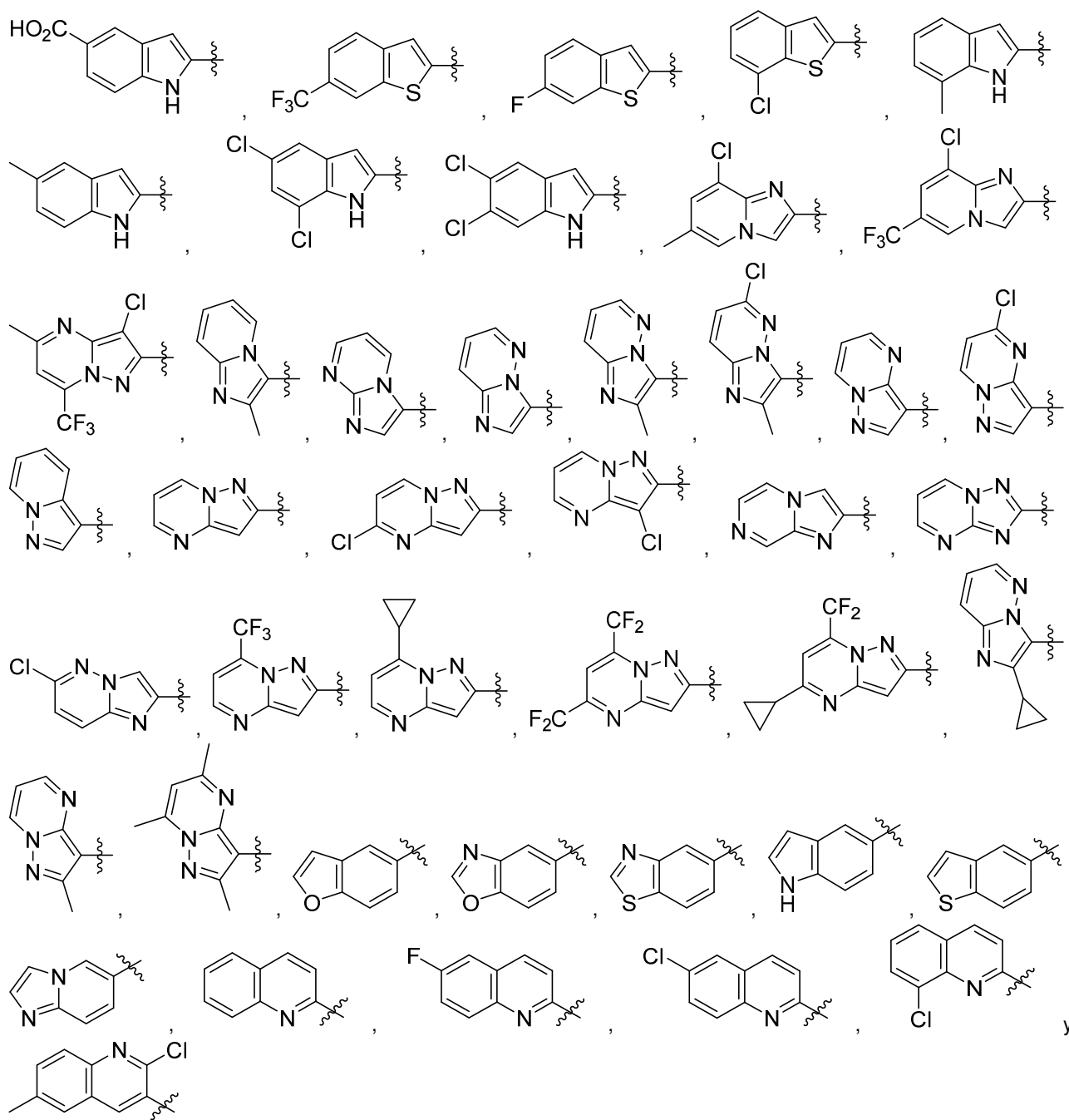
adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉ y -CH₂CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es alquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es alquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es cicloalquilo C₃₋₈. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈). En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es heterocicloalquilo C₂₋₉. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es -CH₂CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos o tres R⁴, donde dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona de:



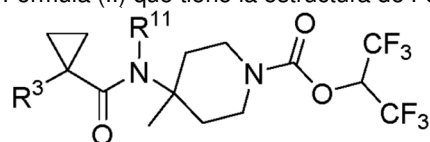
En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, fenilo, -OR⁷, -CO₂H y -CH₂CO₂H, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵, y cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ o -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable

donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros seleccionado de un anillo benzotiofeno, indol, benzimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, pirazolpiridina, imidazopiridina y pirrolopiridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R^4 . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con uno, dos o tres R^4 , donde cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , -OR⁷ y -CO₂R⁶. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con uno o dos R^4 , donde cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 es alquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 es haloalquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros seleccionado de una quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y un anillo naftiridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIb), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 se selecciona de:





10 En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura de Fórmula (IIc):



Fórmula (IIc);

donde:

- 15 R^3 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; donde el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R^4 ;
- 20 cada R^4 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, -CN, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , heterocicloalquilo C_{2-9} , -alquil C_{1-6} -(heterocicloalquilo C_{2-9}), fenilo, -CH₂-fenilo, heteroarilo C_{1-9} , -OR⁷, -CO₂R⁶ y -CH₂CO₂R⁶; donde el heterocicloalquilo C_{2-9} , -alquil C_{1-6} -(heterocicloalquilo C_{2-9}), fenilo y heteroarilo C_{1-9} están sustituidos opcionalmente con uno o dos R^5 ; o dos R^4 adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros o

heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el anillo cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵:

cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉, -CO₂R⁶, -CH₂CO₂R⁶ y -alquil C₁₋₆(heterocicloalquilo C₂₋₉) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y

cada R⁶ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

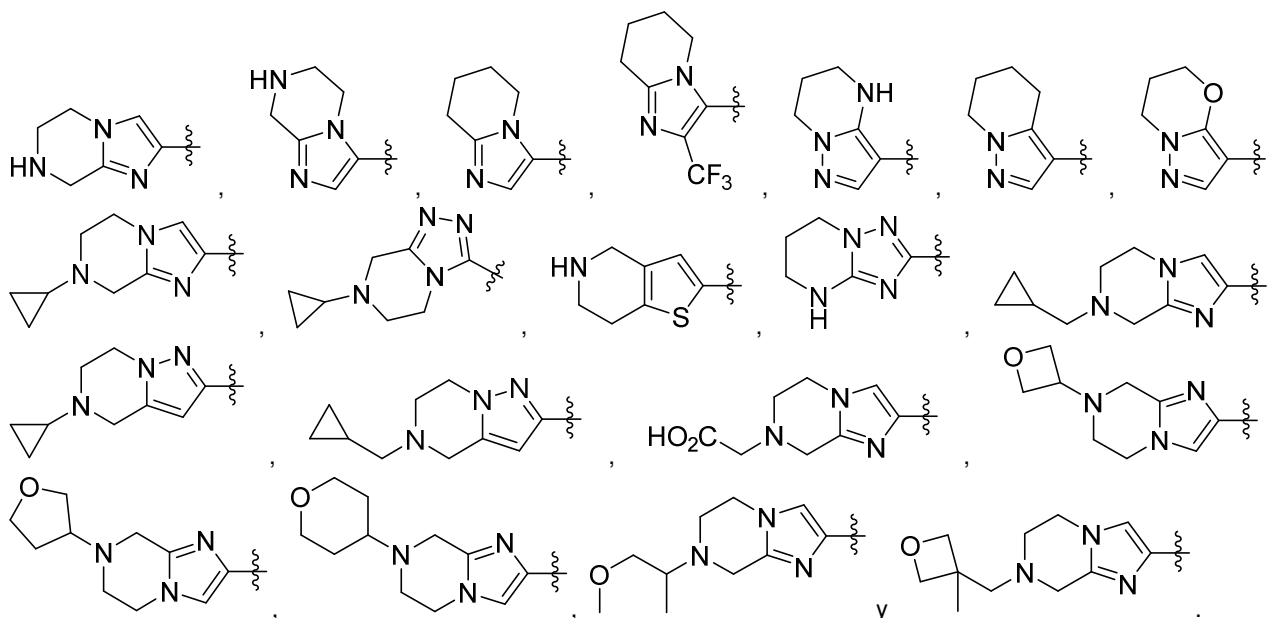
cada R⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈; y R¹¹ es alquilo C₁₋₆ o -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es alquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -CH₃. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -CH₂CH₃. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -alquil C₁₋₆-OCH₃. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹¹ es -CH₂CH₂OCH₃.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos o tres R⁴, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ se selecciona de alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉ y -CH₂CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es alquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es heteroalquilo C₁₋₆. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es cicloalquilo C₃₋₈. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es -alquil C₁₋₆(cicloalquilo C₃₋₈). En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es heterocicloalquilo C₂₋₉. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo heterocicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵ y R⁵ es -CH₂CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos o tres R⁴, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (Ilc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros no sustituido.

En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con dos R⁴ adyacentes, donde los dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros sustituido con un R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona de:



En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, fenilo, -OR⁷, -CO₂H y -CH₂CO₂H, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵, y cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alcoxi C₁₋₆, heterocicloalquilo C₂₋₉ o -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 5 miembros seleccionado de un anillo pirazol, tiazol, isoxazol, oxazol e imidazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo pirazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo tiazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo isoxazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo oxazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo imidazol. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R⁴. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros no sustituido. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, fenilo, -OR⁷, -CO₂H y -CH₂CO₂H, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ y fenilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno, dos o tres R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₉, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ está sustituido opcionalmente con uno o dos R⁵. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con uno o dos R⁴, donde cada R⁴ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y heterocicloalquilo C₂₋₉, y donde el heterocicloalquilo C₂₋₉ está sustituido opcionalmente con un R⁵ y R⁵ es -CO₂H. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de un anillo piridina, pirimidina, piridazina y pirazina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo piridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo pirimidina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo piridazina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ es un anillo pirazina.

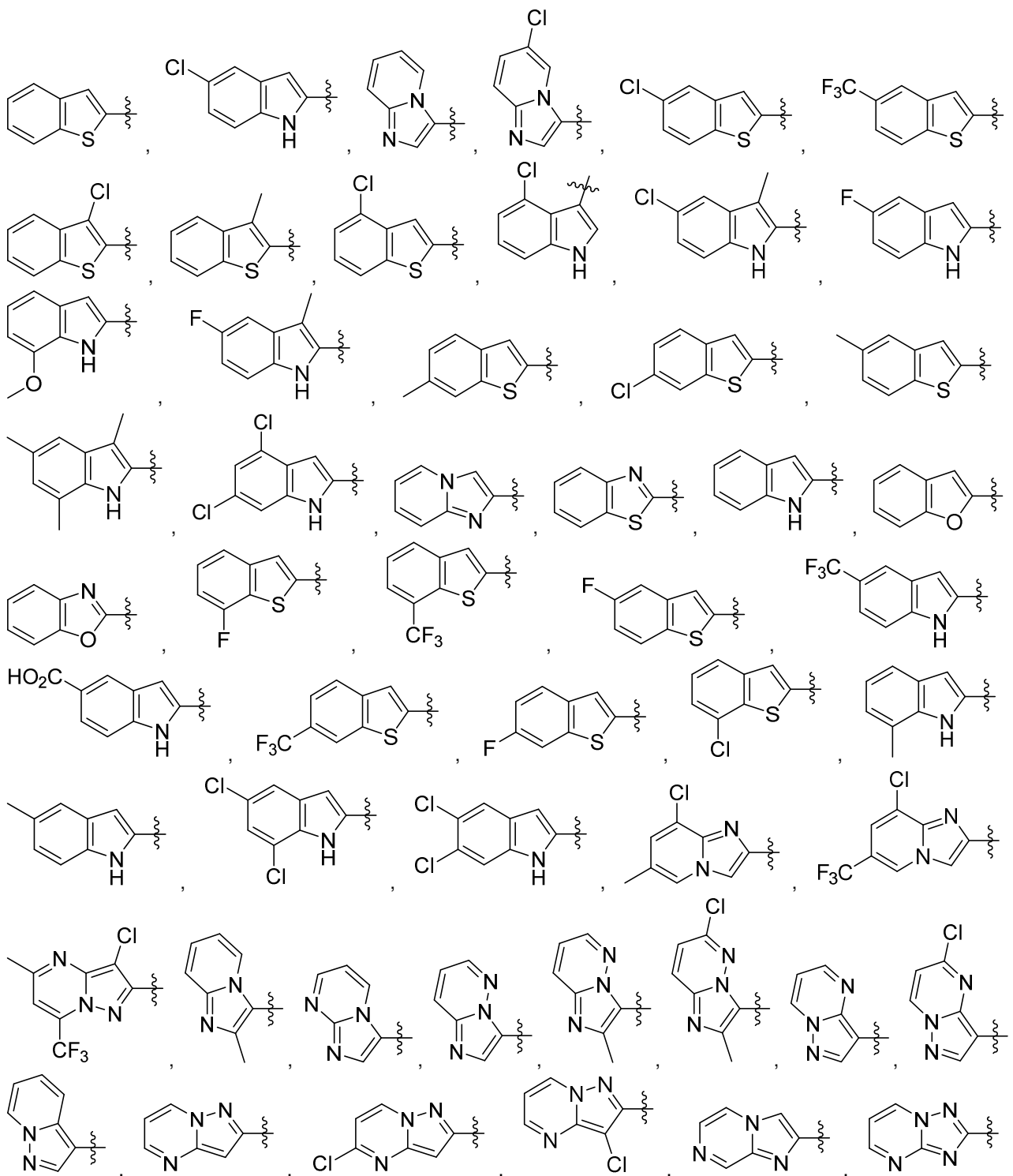
[illegible]

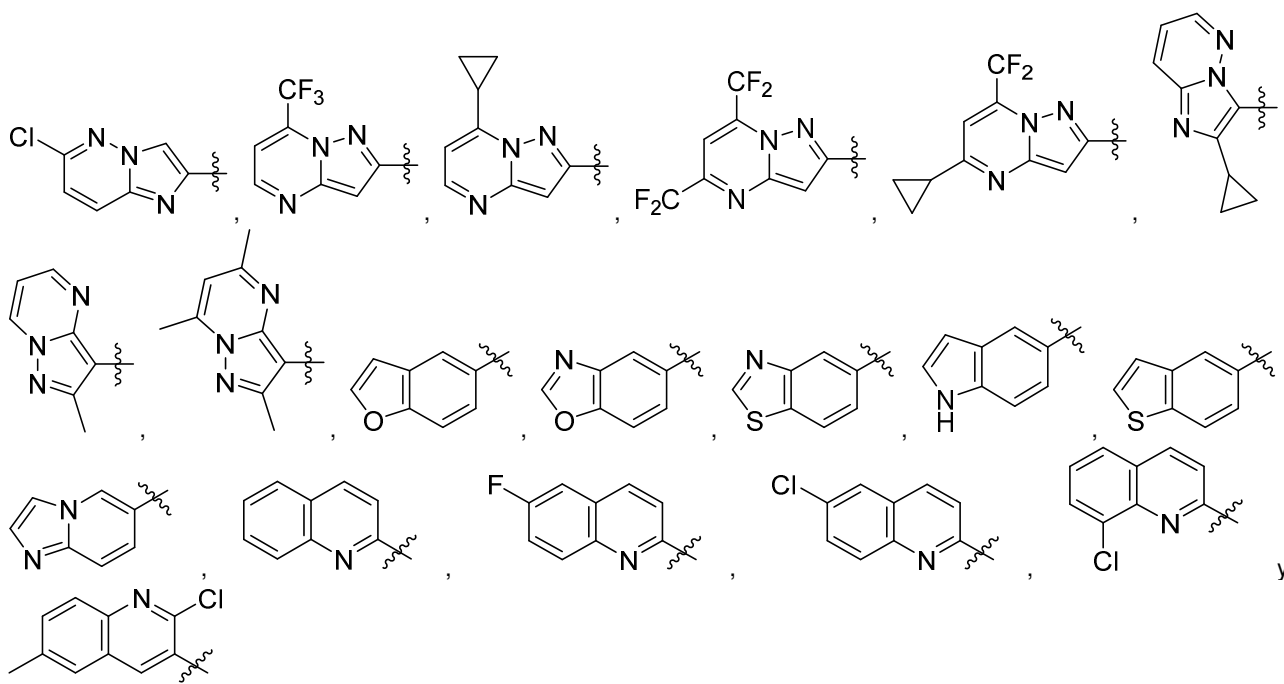
de 10 miembros sustituido con un R^4 , donde R^4 es haloalquilo C_{1-6} . En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros seleccionado de una quinolona, isoquinolona, quinazolina, quinoxalina, ftalazina y un anillo naftiridina. En otra modalidad es un compuesto de Fórmula (IIc), o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 se selecciona de:

5

10

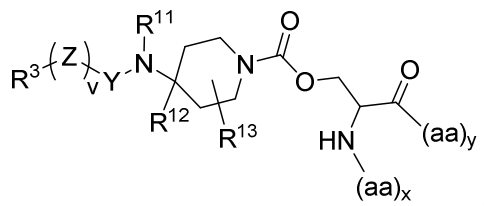
15





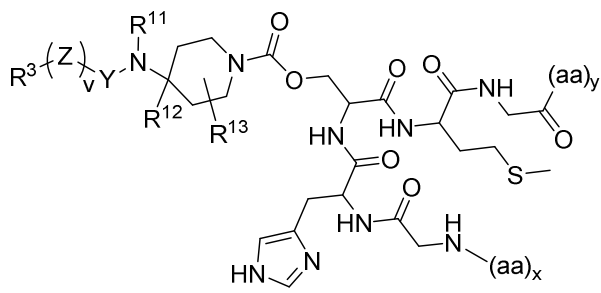
5

En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:



10

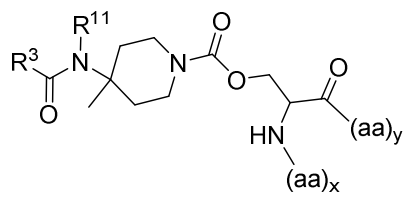
donde R^3 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , Y , Z y v se definen como en la Fórmula (II) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa). En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:



15

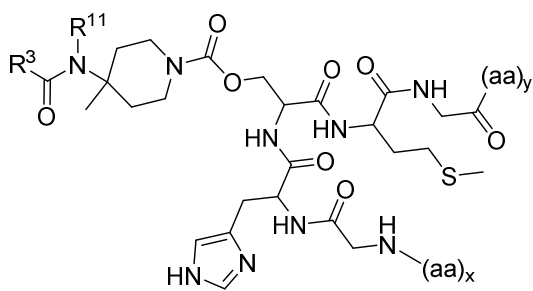
donde R^3 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , Y , Z y v se definen como en la Fórmula (II) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa).

En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:



20

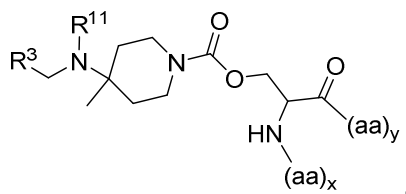
donde R^3 y R^{11} se definen como en la Fórmula (IIa) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa). En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:



5

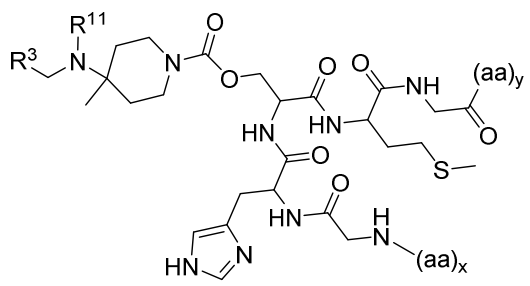
donde R^3 y R^{11} se definen como en la Fórmula (IIa) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa).

En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:



10

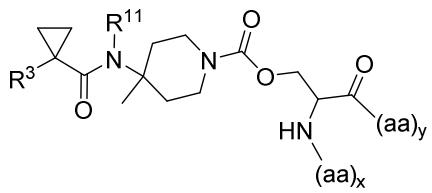
donde R^3 y R^{11} se definen como en la Fórmula (IIb) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa). En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:



15

donde R^3 y R^{11} se definen como en la Fórmula (IIb) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa).

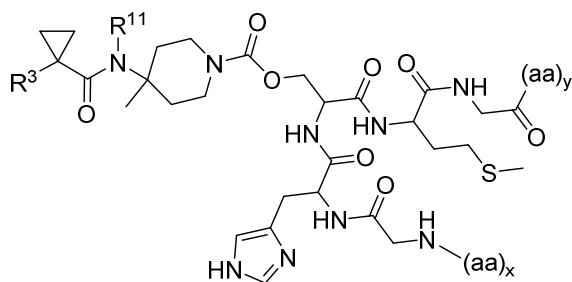
En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:



20

donde R^3 y R^{11} se definen como en la Fórmula (IIc) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa). En otra modalidad es un compuesto que tiene la estructura:

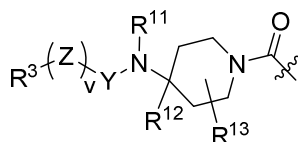
25



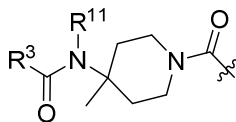
donde R^3 y R^{11} se definen como en la Fórmula (IIc) descrita en la presente, y x e y son al menos un aminoácido (aa).

- 5 En la presente se describen inhibidores de la mono acil glicerol lipasa (MAGL) que tiene la estructura de Fórmula (II). En una modalidad, los inhibidores de MAGL son inhibidores de MAGL covalentes, es decir, los compuestos de Fórmula (II) reaccionan con un residuo de serina de MAGL para formar un residuo de serina modificado, que comprende el grupo que permanece de Fórmula (II); en una modalidad de este tipo, se elimina el grupo saliente de Fórmula (II) del compuesto de Fórmula (II). En una modalidad adicional, los inhibidores de MAGL covalentes reaccionan irreversiblemente con un residuo de serina de MAGL para formar el residuo de serina modificado.

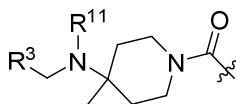
La porción del grupo que permanece de los compuestos de Fórmula (II) es



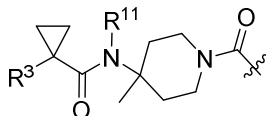
- 15 La porción del grupo que permanece de los compuestos de Fórmula (IIa) es



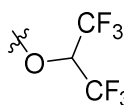
- 20 La porción del grupo que permanece de los compuestos de Fórmula (IIb) es



- 25 La porción del grupo que permanece de los compuestos de Fórmula (IIc) es



La porción del grupo saliente de los compuestos de Fórmula (II), (IIa), (IIb), (IIc) es:



30

Preparación de compuestos

- 35 Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en la presente se preparan de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica, a partir de productos químicos comercializados y/o a partir de compuestos descritos en la bibliografía química. Los "productos químicos comercializados" se obtienen a partir de proveedores comerciales convencionales que incluyen Acros Organics (Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, que incluye Sigma Chemical y Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc.

(Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Alemania), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghái, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) y WuXi (Shanghái, China).

Los tratados y libros de referencia adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en la presente, o proporcionan referencias a artículos que describen su preparación, incluyen, por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York; S. R. Sandler *et al.*, "Organic Functional Group Preparations", 2.^a Ed., Academic Press, Nueva York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2.^a Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2.^a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4.^a Ed., Wiley-Interscience, Nueva York, 1992. Los tratados y libros de referencia adecuados adicionales que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de compuestos descritos en la presente, o proporcionan referencias a artículos que describen su preparación, incluyen, por ejemplo, Fuhrhop, J. y Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Segunda Edición Revisada y Ampliada (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2.^a Edición (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4.^a Edición (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (autor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7.^a Edición (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2.^a Edición (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, en 8 volúmenes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, en más de 55 países; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, en 73 volúmenes.

Los reactivos específicos y análogos también se identifican a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por el Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (the American Chemical Society, Washington, D.C.). Los productos químicos que se conocen pero no están disponibles comercialmente en los catálogos son preparados opcionalmente por compañías de síntesis química personalizada, donde muchos de los proveedores de productos químicos convencionales (p. ej., los enumerados anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente es P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zúrich, 2002.

Formas adicionales de compuestos que se dan a conocer en la presente

Isómeros

Además, en algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como isómeros geométricos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en la presente incluyen todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (*E*) y *zusammen* (*Z*), así como las mezclas correspondientes de estos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en la presente incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en la presente. En algunas situaciones, los compuestos descritos en la presente poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración *R* o la configuración *S*. Los compuestos descritos en la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas correspondientes de estas. En modalidades adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que son el resultado de un único paso preparativo, combinación o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en la presente. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se preparan como enantiómeros ópticamente puros por resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas modalidades, se prefieren los complejos disociables (p. ej., sales diastereoméricas cristalinas). En algunas modalidades, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan aprovechando estas diferencias. En algunas modalidades, los diastereómeros se separan por cromatografía quiral o, preferentemente, por técnicas de separación/resolución basadas en sus diferencias de solubilidad. En algunas modalidades, el enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización.

Compuestos marcados

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen en sus formas isotópicamente marcadas. En algunas modalidades, los métodos que se dan a conocer en la presente incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales compuestos marcados isotópicamente. En algunas modalidades, los métodos que se dan a conocer en la presente incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales compuestos marcados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por tanto, en algunas modalidades, los compuestos que se dan a conocer en la presente incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en la presente, a no ser por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan en compuestos descritos en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en la presente y sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de estos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H and ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de un sustrato y/o fármaco. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , produce ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento de su semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos. En algunas modalidades, los compuestos marcados isotópicamente, las sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de estos se preparan por cualquier método adecuado.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente están marcados por otros medios, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos que se dan a conocer en la presente incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, los métodos que se dan a conocer en la presente incluyen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente poseen grupos ácidos o básicos y, por lo tanto, reaccionan con cualquiera de numerosas bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos descritos en la presente, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal formada de este modo.

Solvatos

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen como solvatos. En algunas modalidades hay métodos para tratar enfermedades mediante la administración de estos solvatos. Además, en la presente se describen métodos de tratamiento de enfermedades mediante la administración de tales solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y, en algunas modalidades, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en la presente. Únicamente a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en la presente se preparan convenientemente mediante recristalización a partir de una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, utilizando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o MeOH. Además, los compuestos proporcionados en la presente existen en formas no solvatadas, así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

60 Composiciones farmacéuticas

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) tal como se describe en la presente se administra como un producto químico puro. En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (denominado también en la presente excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), excipiente fisiológicamente adecuado (o aceptable) o portador fisiológicamente adecuado (o aceptable))

seleccionado en función de la vía de administración y la práctica farmacéutica estándar elegidas tal como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21.^a Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Por consiguiente, en la presente se proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un estereoisómero, sal, hidrato, solvato o *N*-óxido farmacéuticamente aceptable de este, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. El portador o portadores (o excipiente o excipientes) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no es perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la composición.

Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIa), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIb), o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Otra modalidad proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente en un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (IIc), o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula (II) tal como se describe en la presente es sustancialmente puro, ya que contiene menos de aproximadamente un 5%, o menos de aproximadamente un 1%, o menos de aproximadamente un 0,1%, de otras moléculas orgánicas de bajo peso molecular, tales como intermedios o subproductos contaminantes que se crean, por ejemplo, en uno o más de los pasos de un método de síntesis.

Estas formulaciones incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, tópica, yugal, parenteral (p. ej., subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), vaginal, oftálmica o mediante un aerosol, aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y la gravedad de la afección que se esté tratando y de la naturaleza del compuesto particular que se esté utilizando. Por ejemplo, las composiciones que se dan a conocer se formulan como una dosis unitaria, y/o se formulan para la administración oral o subcutánea.

Se utilizan composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo en forma de un preparado farmacéutico, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto que se da a conocer, como principio activo, en una mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. En algunas modalidades, el principio activo se combina, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables atóxicos habituales para comprimidos, pellas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de la enfermedad.

En algunas modalidades para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, p. ej., ingredientes para la formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej., agua, para formar una composición sólida de preformulación que contiene una mezcla homogénea de un compuesto que se da a conocer o una sal farmacéuticamente aceptable atóxica de este. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere dar a entender que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de modo que la composición se subdivide fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente efectivas tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

En formas farmacéuticas sólidas para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extendedores, tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silificada, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hipromelosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato sódico de almidón, agar-agar, carbonato de calcio, fécula de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, docusato sódico, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de estos;

- y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, en algunas modalidades, las composiciones comprenden agentes tamponantes. En algunas modalidades, las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- 5 En algunas modalidades, un comprimido se fabrica mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En algunas modalidades, los comprimidos se preparan utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. En algunas modalidades, los
- 10 comprimidos moldeados se preparan moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla de la composición objeto humedecida con un diluyente líquido inerte. En algunas modalidades, se hace una ranura en los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, o se preparan con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos.
- 15 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, y polvos. Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, en algunas modalidades, las formas farmacéuticas líquidas contienen diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico,
- 20 alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (opcionalmente, aceites de semilla de algodón, cacahuete, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de estos.
- 25 En algunas modalidades, las suspensiones, además de la composición objeto, contienen agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbitol y sorbitán polioxietilenados, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar, tragacanto y mezclas de estos.
- 30 En algunas modalidades, las formulaciones para la administración rectal o vaginal se presentan como un supositorio, que se prepara mezclando una composición objeto con uno o más excipientes o soportes no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.
- 35 Las formas farmacéuticas para la administración transdérmica de una composición objeto incluyen polvos, espráis, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches y medicamentos inhalatorios. En algunas modalidades, el componente activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualesquiera conservantes, tampones o propulsores según se requiera.
- 40 En algunas modalidades, las pomadas, pastas, cremas y geles contienen, además de una composición objeto, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.
- 45 En algunas modalidades, los polvos y espráis contienen, además de una composición objeto, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. En algunas modalidades, los espráis contienen adicionalmente propulsores habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- 50 En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan como colirios para la administración oftálmica.
- 55 Las composiciones y compuestos que se dan a conocer en la presente se administran, como alternativa, mediante un aerosol. Esto se consigue preparando un aerosol acuoso, una preparado liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. En algunas modalidades, se utiliza una suspensión no acuosa (p. ej., propulsor de fluorocarburo). En algunas modalidades, se utilizan nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, que provoca la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto. Normalmente, se prepara un aerosol acuoso formulando una solución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con portadores y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizadores varían con los requisitos de la
- 60 composición objeto particular, pero normalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas tales como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina y aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.
- 65 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se reconstituyen como soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que, en algunas modalidades, contienen antioxidantes, tampones, agentes

bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se emplean en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez apropiada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Se contemplan también formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto que se da a conocer, un material entérico y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de este. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, y que son predominantemente solubles en fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tubo gastrointestinal (intestino) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es de aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es de aproximadamente 6,5 y el pH del íleon distal es de aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8, o de aproximadamente 10,0. Los materiales entéricos a modo de ejemplo incluyen acetato-falato de celulosa (CAP), falato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato-ftalato de polivinilo (PVAP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato-trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de celulosa, acetato-hexahidroftalato de celulosa, propionato-ftalato de celulosa, acetato-maleato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metil vinílico y anhídrido maleico (Gantrez ES series), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-acrilato de etilo clorotrimetilamónico, resinas naturales tales como zeína, goma laca y copal colofonia, y varios sistemas de dispersión entérica comercializados (p. ej., Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores se conoce o es fácilmente determinable *in vitro*.

La dosis de la composición que comprende al menos un compuesto de Fórmula (II) tal como se describe en la presente difiere, dependiendo del estado del paciente (p. ej., ser humano), es decir, la fase de la enfermedad, el estado general de salud, la edad y otros factores.

Las composiciones farmacéuticas se administran de una manera apropiada para la enfermedad que se vaya a tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas se determinarán por factores tales como el estado del paciente, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del principio activo y el método de administración. En general, una dosis y un régimen de tratamiento adecuados proporcionan la composición o composiciones en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (p. ej., un resultado clínico mejorado tal como remisiones completas o parciales más frecuentes, o una supervivencia sin enfermedad y/o general más larga, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se determinan utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas modalidades, la dosis óptima depende de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales varían normalmente de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces o más, al día.

Métodos

En la presente se describen métodos para modular la actividad de MAGL. Los métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en la presente. En algunas modalidades, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en la presente, tal como un compuesto de Fórmula (II). En algunas modalidades, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (II) donde el compuesto es un inhibidor de MAGL. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (II) donde el compuesto es un inhibidor de MAGL selectivo. La capacidad de los compuestos descritos en la presente para modular o inhibir MAGL se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en la presente. Otro aspecto de esta divulgación proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de MAGL en un paciente. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (II) donde el compuesto es selectivo en la inhibición de MAGL en comparación con la inhibición de otras serina hidrolasas. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un compuesto de Fórmula (II) donde el compuesto es 10, 100 o 1000 veces más selectivo en la inhibición de MAGL en comparación con la inhibición de otras serina hidrolasas.

En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita para tratar dicho dolor. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor neuropático en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita para tratar dicho dolor neuropático. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor inflamatorio en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato, hidrato, tautómero, *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un paciente que lo necesita para tratar dicho dolor inflamatorio.

En la presente también se contemplan, en algunas modalidades, métodos de tratamiento y/o prevención, en un paciente que lo necesita, de un trastorno tal como uno o más de dolor agudo o crónico, dolor causado por el cáncer de huesos, dolor causado por la artritis reumatoide, prurito, vómitos o náuseas, síndrome de Down, enfermedad de Parkinson, epilepsia, úlceras inducidas por AINE, abstinencia de opioides, abstinencia de cannabis, abstinencia de nicotina, traumatismo craneoencefálico, isquemia, isquemia renal, cánceres (p. ej., cánceres de tumores sólidos, tales como el cáncer de mama, de pulmón, de cabeza y cuello, de ovarios, sarcoma, melanoma y/o de próstata); cánceres tales como melanoma, tumores metastásicos, cánceres de riñón o de vejiga, cerebro, cánceres gastrointestinales (p. ej., cáncer de colon), leucemia o neoplasias hemáticas (p. ej., cánceres mieloides, linfoides o monocíticos), lesión hepática, lesión pulmonar, contusiones del músculo esquelético, trastornos inflamatorios y/o trastornos de ansiedad. Los métodos contemplados incluyen administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto que se da a conocer.

En la presente, en algunas modalidades se proporciona un método para tratar, mejorar y/o prevenir el daño producido por la isquemia, por ejemplo, isquemia hepática, o reperusión en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto que se da a conocer. Se contemplan en la presente métodos de tratamiento de pacientes con enfermedades hepáticas resultantes del estrés oxidativo y/daño inflamatorio, p. ej., en la presente se contemplan métodos de tratamiento de la fibrosis hepática, sobrecarga de hierro y/o terapia con corticoesteroides que provocan daño hepático, en un paciente que lo necesita.

En algunas modalidades, se proporciona en la presente un método para tratar el dolor crónico tal como el dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor de espalda, dolor posoperatorio y dolor relacionado con la migraña, artrosis o artritis reumatoide.

En algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos para mejorar la función cognitiva en un paciente que padece el síndrome de Down o la enfermedad de Alzheimer, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto que se da a conocer. Son pacientes que padecen síndrome de Down a modo de ejemplo un paciente pediátrico (p. ej., un paciente con una edad de 0-11 años, 0-18 años, 0-6 años o, p. ej., de 12 a 18 años), un paciente adulto (p. ej., de 18 años o mayor) o, p. ej., un paciente de mayor edad, p. ej., de años 18-40 años, 20-50 años). En algunas modalidades, tales pacientes también padecen deterioro cognitivo y/o demencia, y/o convulsiones que, en algunas modalidades son debidas a la producción de prostaglandinas y/o amiloide beta. Por ejemplo, tales pacientes también padecen, o presentan uno o más de los siguientes síntomas asociados con, un deterioro cognitivo en etapa inicial, intermedia o final: afasia, deterioro de las habilidades sociales, limitación progresiva de actividades de la vida diaria, e incluyen un comportamiento psicótico. En la presente se proporciona, por ejemplo, un método para tratar a un paciente que padece el síndrome de Down o la enfermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto que se da a conocer. Tales métodos que se dan a conocer dan lugar a una mejora cognitiva, por ejemplo, medida por el coeficiente intelectual o la serie de pruebas cognitivas de Arizona (p. ej., medida con una serie de pruebas cognitivas diseñadas para su uso en individuos con síndrome de Down). Por ejemplo, un paciente tratado utilizando un método que se da a conocer presenta al menos uno de: aumento de memoria, mejora de la memoria o mejora en el habla. En algunas modalidades, tales métodos que se dan a conocer hacen que un paciente tenga una mayor calidad de vida según se mide mediante una escala de comportamiento adaptativo después de dicha administración.

En otras modalidades, se proporciona un método para proporcionar, al menos parcialmente, a un paciente con síndrome de Down un neuroprotector (tal como un compuesto que se da a conocer), que provoca neurodegeneración tardía o evita sustancialmente la neurodegeneración. La administración a un paciente se inicia antes del comienzo de la neurodegeneración y/o la aparición de síntomas de neurodegeneración. Se contemplan en la presente métodos para tratar y/o mejorar el declive cognitivo, mejorar la duración y/o la calidad del sueño, y/o tratar PANDAS (siglas en inglés de los trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados con infecciones estreptocócicas) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto que se da a conocer.

En otra modalidad es un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en migraña, epilepsia/trastorno convulsivo, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, trastorno de tic persistente motor, trastorno de tic persistente vocal y dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable. En otra modalidad es un método de tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la epilepsia/trastorno

convulsivo en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la neuromielitis óptica (NMO) convulsivo en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del síndrome de Tourette en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del trastorno de tic persistente motor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del trastorno de tic persistente vocal en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor abdominal asociado con el síndrome del intestino irritable en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor asociado con la enfermedad del intestino irritable en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor asociado con la enfermedad de Crohn en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor oncológico, dolor causado por la neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, migraña, crisis dolorosas vasooclusivas en la anemia drepanocítica, dolor precordial funcional, artritis reumatoide, osteoartritis, dispepsia funcional o espasticidad, dolor, alteración del sueño o disfunción vesical asociados con la esclerosis múltiple, en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor oncológico en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor causado por la neuropatía periférica en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor central en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la fibromialgia en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la migraña en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de las crisis dolorosas vasooclusivas en la anemia drepanocítica en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la espasticidad, dolor, alteración del sueño o disfunción de la vejiga asociados con la esclerosis múltiple en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del dolor precordial funcional en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la artritis reumatoide en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la osteoartritis en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento de la dispepsia funcional en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un método de reducción de la presión intraocular (PIO) en el ojo en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En otra modalidad es un método de tratamiento del glaucoma en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un método de tratamiento de la dermatitis atópica en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad es un método de tratamiento del prurito en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se da a conocer en la presente un método de potenciación sinérgica de la actividad de un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas modalidades, se da a conocer en la presente un método de reducción de los efectos secundarios asociados con un analgésico opioide en un paciente que está siendo tratado con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (II) descrito en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En ciertas modalidades, un compuesto que se da a conocer utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en la presente, tal como un compuesto de Fórmula (II).

Los compuestos que se dan a conocer se administran a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no solo con el compuesto o la composición particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando, la edad y el estado del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que esté siguiendo en ese momento el paciente, y otros factores, siendo la dosificación apropiada en última instancia a discreción del médico asistente. Para tratar las afecciones y enfermedades clínicas señaladas anteriormente, se administra un compuesto contemplado que se da a conocer en la presente por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, mediante un espray inhalatorio o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitarias que contienen portadores, adyuvantes y portadores farmacéuticamente aceptables atóxicos convencionales. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares, o técnicas de infusión.

También se contemplan en la presente politerapias, por ejemplo, la administración conjunta de un compuesto que se da a conocer y un agente activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico previsto para proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, la acción farmacocinética o farmacodinámica conjunta resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos combinados normalmente se lleva a cabo a lo largo de un período de tiempo definido (habitualmente semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). Se pretende que la politerapia abarque la administración de múltiples agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea.

La administración sustancialmente simultánea se consigue, por ejemplo, administrando al sujeto una única formulación o composición (p. ej., un comprimido o cápsula que tiene una relación fija de cada agente terapéutico) o en múltiples formulaciones individuales (p. ej., cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa por cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, las vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y la absorción directa a través de tejidos de membranas mucosas. Los agentes terapéuticos se administran por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra por inyección intravenosa, mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran por vía oral o todos los agentes terapéuticos se administran por inyección intravenosa.

La politerapia también abarca la administración de los agentes terapéuticos como los que se han descrito anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas. Cuando la politerapia comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se lleva a cabo en cualquier momento adecuado, siempre que se logre un efecto beneficioso por la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se sigue logrando cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

Los componentes de la combinación se administran a un paciente simultánea o secuencialmente. Se apreciará que los componentes están presentes en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y, por consiguiente, se administran simultáneamente. Como alternativa, los principios activos están presentes en portadores farmacéuticos separados, tales como formas farmacéuticas orales convencionales, que se administran ya sea de forma simultánea o secuencial.

En algunas modalidades, para el tratamiento contemplado del dolor, se administra un compuesto que se da a conocer conjuntamente con otro agente terapéutico para el dolor, tal como un opioide, un modulador de los receptores de cannabinoides (CB-1 o CB-2), un inhibidor de COX-2, acetaminofeno y/o un agente antiinflamatorio no esteroideo. Los agentes terapéuticos adicionales, p. ej., para el tratamiento del dolor, que se administran conjuntamente incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol y levorfanol.

Otros agentes terapéuticos contemplados para la administración conjunta incluyen la aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindac, etodolac, ketorolac, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant y/o etoricoxib.

Los siguientes ejemplos se proporcionan meramente como ilustrativos de diversas modalidades y no se ha de interpretar que limiten la invención de manera alguna.

EJEMPLOS (los ejemplos 1-17, 19, 21, 30-35, 38-167, 169-173, 175, 179, 180, 194-197, 200-203 y 213-229 son ejemplos de referencia)

Lista de abreviaturas

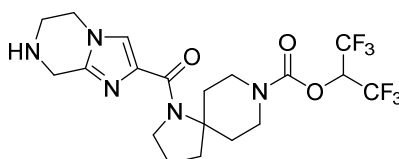
Tal como se han utilizado anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

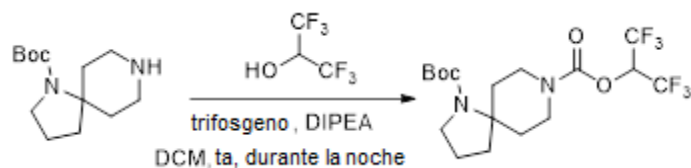
ACN o MeCN	acetonitrilo
Bn	bencilo
BOC o Boc	carbamato de <i>tert</i> -butilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
Cy	ciclohexilo
DCE	dicloroetano (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
equiv	equivalente(s)
Et	etilo
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
LAH	hidruro de litio y aluminio
Me	metilo
MeOH	metanol
MS	espectroscopía de masas
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

I. Síntesis química

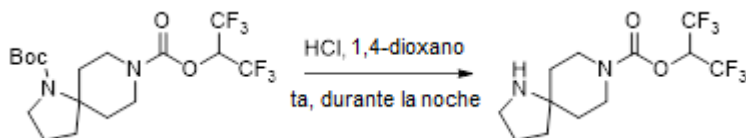
A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Se utilizaron disolventes anhidros y material de vidrio secado en la estufa para las transformaciones sintéticas sensibles a la humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no se optimizaron. Los tiempos de reacción son aproximados y no se optimizaron. La cromatografía en columna y la cromatografía de capa fina (TLC) se realizaron en gel de sílice, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se proporcionan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (*J*) se reportan en hercios. Para los espectros de protones, se utilizó el pico del disolvente como pico de referencia.

Ejemplo 1: 1-(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

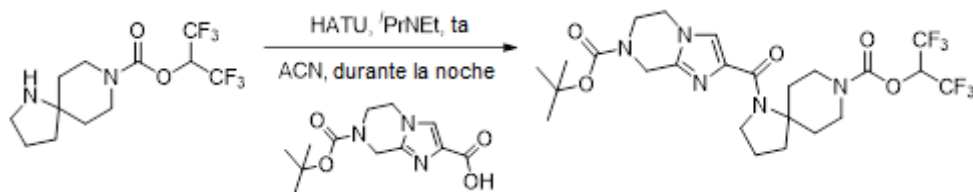


Paso 1: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)

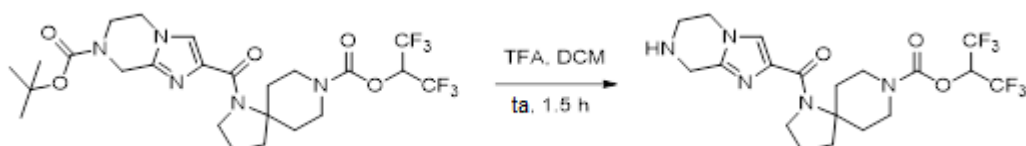
En un matraz se introdujeron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equiv), DCM (20 ml) y trifosgeno (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equiv). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equiv) gota a gota a 0 °C, y la solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de la adición de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,58 g (46% de rendimiento) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo). LCMS (ESI, *m/z*): 435 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

En un matraz se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,15 g (brutos) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

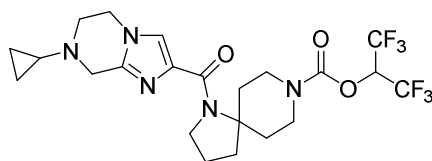
Paso 3: Síntesis de 1-(7-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

En un vial de centelleo de 40 ml de vidrio se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (500 mg, 1,50 mmol, 1,00 equiv) y ACN (7,5 ml). A la solución resultante se añadieron entonces ácido 7-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico (440 mg, 1,65 mmol, 1,10 equiv), HATU (597 mg, 1,57 mmol, 1,05 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (483 mg, 3,74 mmol, 2,50 equiv). El vial se cerró con un tapón de rosca con membrana de goma y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la mitad del volumen original, a continuación se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice, para proporcionar 1-(7-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco (804 mg, 92%). LCMS (ESI, *m/z*): 584 [M+H]⁺.

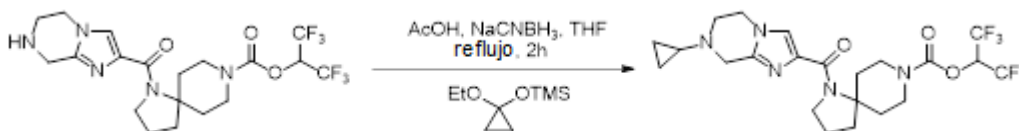
Paso 4: Síntesis de 1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

En un vial de centelleo de 8 ml se introdujeron el 1-(7-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (400 mg, 0,6900mmol, 1,00 equiv), DCM (2,25 ml) y TFA (0,75 ml, 9,79 mmol, 14,29 equiv). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se diluyó con DCM (30 ml) y se desactivó con NaOH 1N (15 ml). Las fases orgánicas se separaron, se lavaron con hidróxido de sodio (2 x 15 ml de NaOH 1N), se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron a través de Celite. El filtrado se concentró para proporcionar 1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco (280 mg, 84%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,38 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,23 - 4,08 (m, 4H), 4,06 - 3,98 (m, 4H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,21 - 2,92 (m, 4H), 2,04 (s, 1H), 2,05 - 1,82 (m, 4H), 1,49 - 1,39 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 484 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: 1-(7-Ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

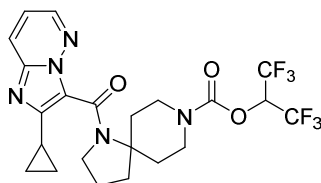


Paso 1: Síntesis de 1-(7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

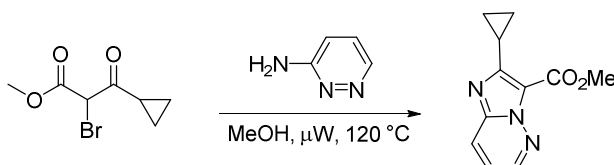


A una solución de 1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (Ejemplo 1, 75,0 mg, 0,16 mmol, 1,00 equiv) en THF (0,60 ml) se añadieron AcOH (88,1 mg, 1,55 mmol, 10,00 equiv), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (94,7 mg, 0,54 mmol, 3,50 equiv) y cianoborohidruro de sodio (29,2 mg, 0,47 mmol, 3,00 equiv) en secuencia. La reacción se agitó a reflujo durante 2 h y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Tras diluir con NaOH 1N (5 ml), la solución resultante se extrajo con DCM (2 x 10 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para proporcionar 1-(7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (33,6 mg, 41%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,37 (s, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 2H), 4,01 - 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 2H), 3,09 - 2,93 (m, 4H), 2,05 - 1,80 (m, 5H), 1,50 - 1,39 (m, 2H), 0,62 - 0,47 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: 1-(2-Ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

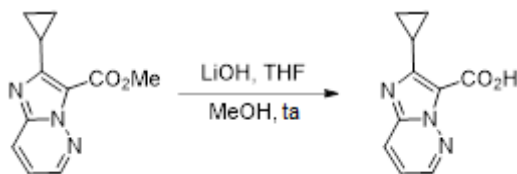


Paso 1: Síntesis de 2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilato de metilo



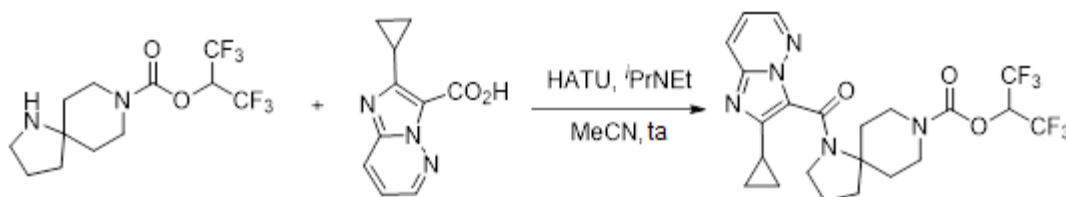
A un vial de microondas de 20 ml se añadieron 2-bromo-3-ciclopropil-3-oxopropanoato de metilo (1,29 g, 5,26 mmol, 1,00 equiv), piridazin-3-amina (500,0 mg, 5,26 mmol, 1,00 equiv) y metanol (10 ml). El vial se selló con un tapón con membrana de goma y se calentó en el microondas hasta 120 °C durante 20 min. Tras enfriar, los volátiles se eliminaron en un evaporador rotatorio y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxilato de metilo (187 mg, 16%). LCMS (ESI, *m/z*): 218 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 2-ciclopropilimidazo[1,2-*b*]piridazin-3-carboxílico



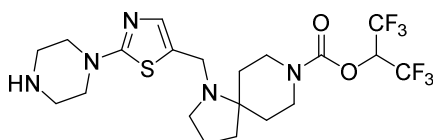
A un vial de centelleo de 8 ml se añadieron 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxilato de metilo (187,0 mg, 0,86 mmol, 1,00 equiv), THF (3,5 ml) y metanol (2,0 ml), seguidos de LiOH (2,0 ml, 10 mmol, 11,63 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, después se acidificó hasta pH 4-5 utilizando HCl 2N. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar el ácido 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (55 mg, 31%). LCMS (ESI, *m/z*): 203 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 1-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

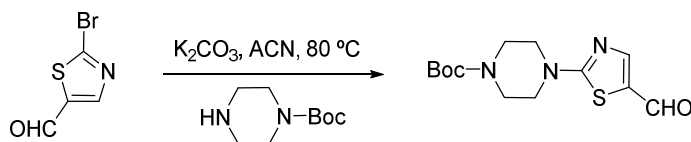


En un vial de centelleo de 4 ml se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (78,mg, 0,23 mmol, 1,00 equiv) y DMF (1ml), seguidos de HATU (111 mg, 0,29 mmol, 1,25 equiv), ácido 2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxílico (55 mg, 0,27 mmol, 1,16 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (75 mg, 0,58 mmol, 2,50 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h antes de diluir con DMF (2 ml). La mezcla bruta se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para obtener 1-(2-ciclopropilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (70 mg, 57%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,35 - 8,29 (m, 1H), 7,91 - 7,82 (m, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 4,34 - 4,16 (m, 2H), 3,60 - 3,44 (m, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 2,94 (m, 2H), 2,21 - 2,02 (m, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 2H), 1,25 - 0,97 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 520 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: 1-((2-(Piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

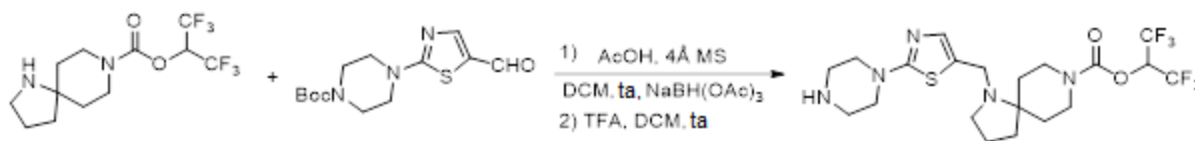


Paso 1: Síntesis de 4-(5-formiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



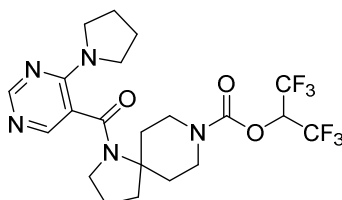
En un matraz se introdujeron 2-bromo-5-formiltiazol (150 mg, 0,78 mmol, 1,00 equiv), ACN (40 ml), K₂CO₃ (269 mg, 1,95 mmol, 2,50 equiv) y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (174 mg, 0,94 mmol, 1,20 equiv). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y el ACN se eliminó al vacío. La mezcla bruta se disolvió en EtOAc (20 ml) y se diluyó con salmuera (10 ml de NaCl ac. sat.). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró a través de Celite y se concentró para dar 4-(5-formiltiazol-2-il)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (83 mg, 36% bruto) ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,71 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,82 - 3,42 (m, 8H), 1,48 (s, 9H).

Paso 2: Síntesis de 1-((2-(piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

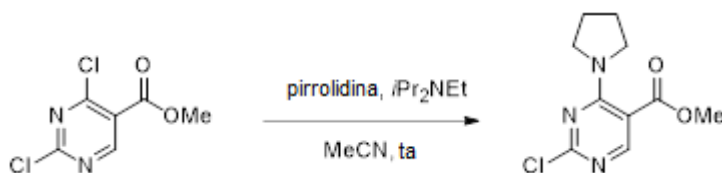


En un vial de centelleo de 4 ml se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (75,0 mg, 0,22 mmol), 4-(5-formiltiazol-2-yl)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (83,4 mg, 0,28 mmol, 1,27 equiv), DCM (1 ml), y tamices moleculares de 4Å molecular. Se añadió ácido acético (19,2 µl, 0,34 mmol, 1,55 equiv) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, antes de la adición de NaBH(OAc)₃ (59,4 mg, 0,28 mmol, 1,27 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h antes de diluir con DCM adicional (20 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (10 ml). Las fases orgánicas se extrajeron (2 x 10 ml de DCM), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar un sólido amarillo pálido. Este material se disolvió en DCM (1 ml) al cual se añadió TFA (0,20 ml, 2,61 mmol, 11,64 equiv), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC en fase inversa para obtener 1-((2-(piperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9,1 mg, 8%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,94 (s, 1H), 5,82 - 5,68 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,48 - 3,36 (m, 4H), 3,07 - 2,87 (m, 5H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,58 (m, 6H), 1,52 - 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 516 [M+H]⁺.

Ejemplo 5: 1-(4-(Pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

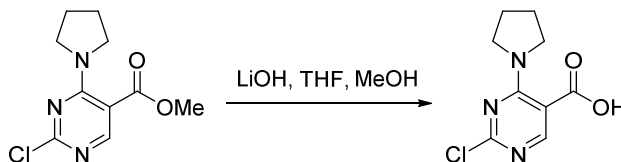


Paso 1: Síntesis de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo



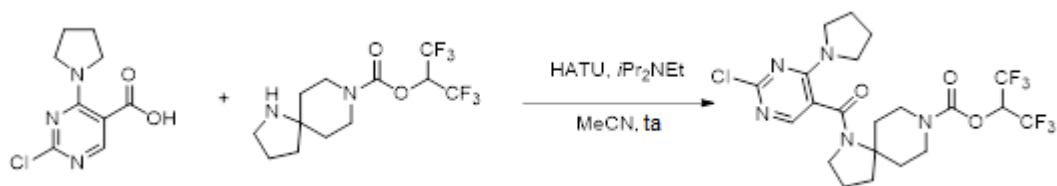
A un vial de 16 ml se añadieron 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato de metilo (2,00 g, 9,66 mmol, 1,00 equiv), ACN (30 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (2,50 g, 19,32 mmol, 3,37 equiv) y pirrolidina (0,69 g, 9,66 mmol, 1,00 equiv). La solución se agitó durante 4,5 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (1,60 g, 69%). LCMS (ESI, *m/z*): 242 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico



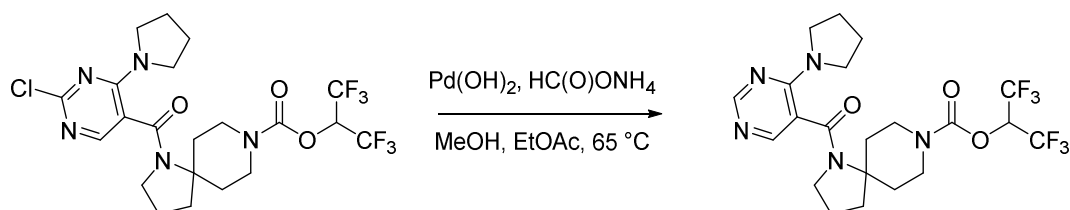
A un vial de centelleo de 40 ml se añadieron 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,14 mmol, 1,00 equiv), THF (20,0 ml) y MeOH (4,0 ml), seguidos de LiOH (5 N, 4,0 ml, 20,00 mmol, 4,83 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se acidificó hasta pH 4-5 utilizando HCl 2N. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (630 mg, brutos). LCMS (ESI, *m/z*): 228 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 1-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



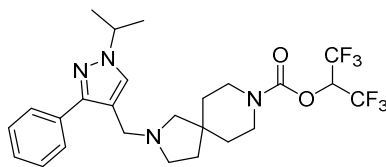
A un matraz de centelleo de 8 ml se añadieron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (295 mg, 0,88 mmol, 1,00 equiv), ácido 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carboxílico (221 mg, 0,97 mmol, 1,10 equiv), HATU (352 mg, 0,93 mmol, 1,05 equiv) y ACN (3,5 ml). La solución se agitó brevemente antes de enfriar hasta 0 °C. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (285,2 mg, 2,21 mmol, 2,50 equiv) y la reacción se agitó a 0-5 °C durante 1 h, seguida de 26,5 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con DCM (20 ml) y agua (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1-(2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (348 mg, 73%). LCMS (ESI, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 1-(4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

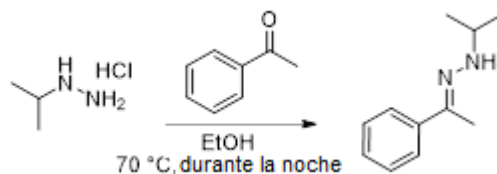


En un centelleo de 4 ml se introdujeron 1-(2-cloro-4-pirrolidin-1-ilpirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de [2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo] (75,0 mg, 0,14 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de paladio (36,0 mg, 0,05 mmol, 0,35 equiv), formiato de amonio (70 mg, 1,11 mmol, 7,93 equiv), metanol (0,50 ml) y acetato de etilo (1,00 ml). El vial se cerró con un tapón con membrana de goma que disponía de una salida a través de una aguja a la atmósfera, entonces el vial se colocó en un bloque de calentamiento a 65 °C durante 2h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, se purificó mediante HPLC en fase inversa y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (27,8 mg, 40% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,55 - 8,52 (m, 1H), 6,55 - 6,48 (m, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,71 - 3,56 (m, 4H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,18 - 2,90 (m, 4H), 2,11 - 2,92 (m, 6H), 1,89 - 1,78 (m, 2H), 1,57 - 1,45 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 510 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: 2-((1-Isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Paso 1: Síntesis de (*E*)-1-isopropil-2-(1-feniletilideno)hidrazina



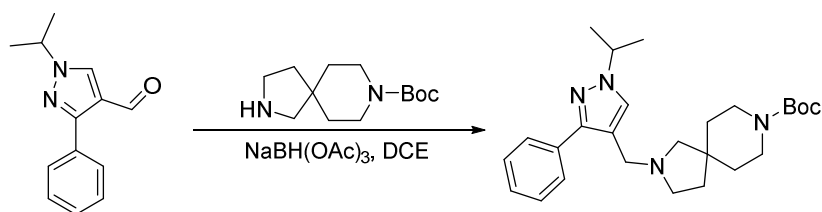
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujeron 1-feniletan-1-ona (5,94 g, 49,5 mmol, 1,00 equiv), clorhidrato de propan-2-ilhidrazina (10,9 g, 99,0 mmol, 2,00 equiv) y etanol (80 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 70 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar 16,0 g (brutos) de (*E*)-1-isopropil-2-(1-feniletilideno)hidrazina. LCMS (ESI, *m/z*): 177 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído



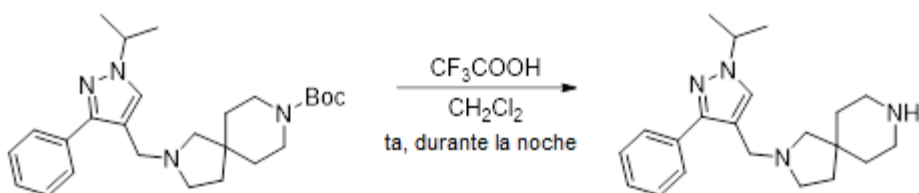
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron (*E*)-1-(1-feniletilideno)-2-(propan-2-il)hidrazina (1,00 g, 5,68 mmol, 1,00 equiv) y *N,N*-dimetilformamida (20 ml). Se añadió tricloruro de fosforilo (6,91 g, 45,4 mmol, 8,00 equiv) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se desactivó con agua (150 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 370 mg (30% de rendimiento) de 1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído. LCMS (ESI, *m/z*): 215 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído (300 mg, 1,40 mmol, 1,00 equiv), 1,2-dicloroetano (10 ml) y 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (336 mg, 1,40 mmol, 1,00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (890 mg, 4,20 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 760 mg (93% de rendimiento) de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 439 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



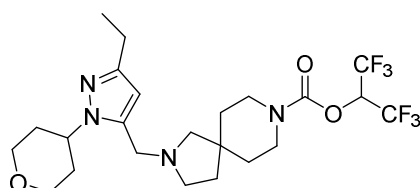
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (760 mg, 1,74 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 900 mg (brutos) de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano. LCMS (ESI, *m/z*): 339 [M+H]⁺.

Paso 5: Síntesis de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

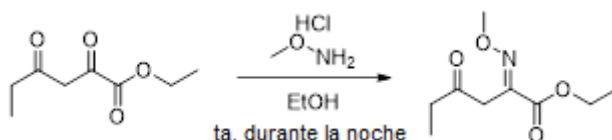


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron trifosgeno (181 mg, 0,610 mmol, 0,70 equiv), diclorometano (15 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (292 mg, 1,74 mmol, 2,00 equiv). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (337 mg, 2,61 mmol, 3,00 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano (294 mg, 0,870 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC en fase inversa para producir 71,4 mg (15% de rendimiento) de 2-((1-isopropil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,39 - 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,32 (m, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 3,38 - 3,55 (m, 6H), 2,62 (a, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,66 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,54 - 1,61 (m, 10H). LCMS (ESI, *m/z*): 533 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: 2-((3-Etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

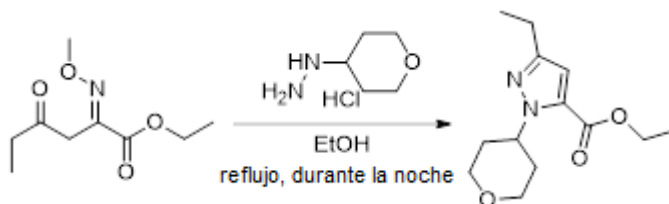


Paso 1: Síntesis de (*E*)-2-(metoxiimino)-4-oxohexanoato de etilo



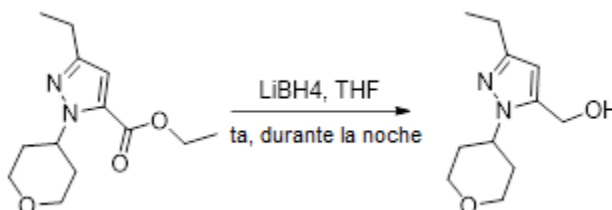
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 2,4-dioxohexanoato de etilo (3,00 g, 17,4 mmol, 1,00 equiv) en etanol (30 ml) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (1,59 g, 19,0 mmol, 1,10 equiv) en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir 3,40 g (97% de rendimiento bruto) de (*E*)-2-(metoxiimino)-4-oxohexanoato de etilo. LCMS (ESI, *m/z*): 202 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron (*E*)-2-(metoxiimino)-4-oxohexanoato de etilo (3,40 g, 16,9 mmol, 1,00 equiv) en etanol (40 ml) y clorhidrato de oxan-4-ilhidrazina (3,10 g, 20,3 mmol, 1,20 equiv) en nitrógeno. La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para producir 4,00 g (94% de rendimiento) de 3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo. LCMS (ESI, *m/z*): 253 [M+H]⁺.

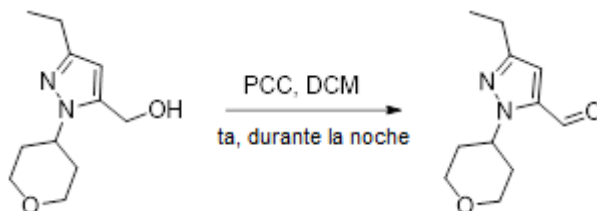
Paso 3: Síntesis de (3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (4,00 g, 15,8 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (40 ml) y borohidruro de litio (1,70 g, 77,3 mmol, 5,00 equiv) en

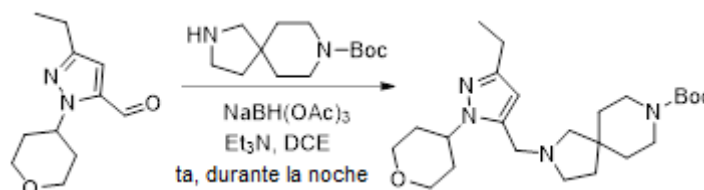
nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,00 g (90% de rendimiento) de (3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol. LCMS (ESI, m/z): 211 $[M+H]^+$.

Paso 4: Síntesis de 3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carbaldehído



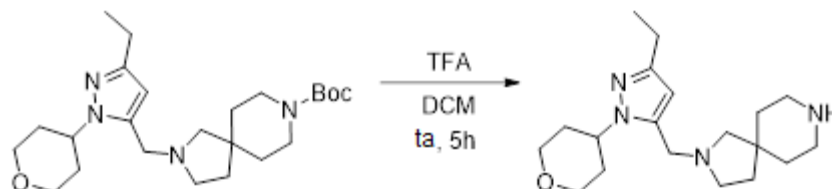
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron (3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanol (3,00 g, 14,3 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (30 ml) y clorocromato de piridinio (6,20 g, 28,8 mmol, 2,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para producir 3,00 g (100% de rendimiento) de 3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carbaldehído. LCMS (ESI, m/z): 209 $[M+H]^+$.

Paso 5: Síntesis de 2-((3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo



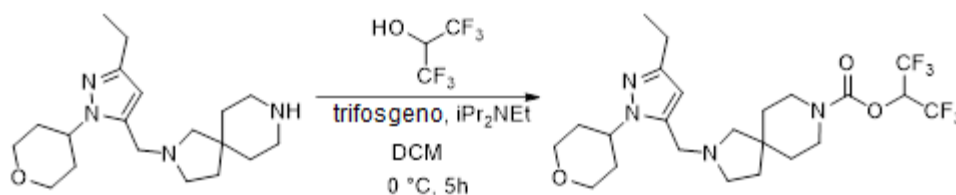
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-carbaldehído (208 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) in DCE (10 ml), 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (360 mg, 1,50 mmol, 1,50 equiv) y trietilamina (202 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (636 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para producir 400 mg (93% de rendimiento) de 2-((3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS (ESI, m/z): 433 $[M+H]^+$.

Paso 6: Síntesis de 2-((3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano



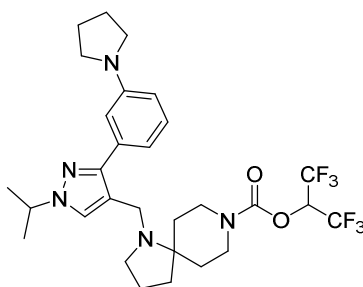
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 2-((3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (400 mg, 0,920 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 300 mg (brutos) de 2-((3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano. LCMS (ESI, m/z): 333 $[M+H]^+$.

Paso 7: Síntesis de 2-((3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

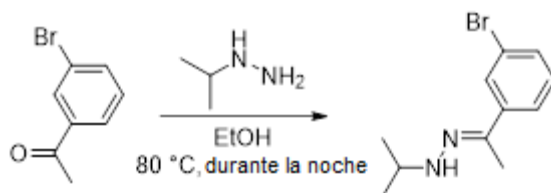


En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron trifosgeno (94,0 mg, 0,320 mmol, 0,35 equiv) en diclorometano (5 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (228 mg, 1,36 mmol, 1,50 equiv) en nitrógeno. Se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (350 mg, 2,71 mmol, 3,00 equiv) gota a gota a 0 °C, después de lo cual la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C antes de añadir gota a gota una solución de 2-[[3-etil-1-(oxan-4-il)-1H-pirazol-5-il]metil]-2,8-diazaespiro[4.5]decano (300 mg, 0,900 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 0 °C y se desactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (360 mg) se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 123,5 mg (26% de rendimiento) de 2-((3-etil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,89 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,34 - 4,45 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 2H), 3,37 - 3,60 (m, 8H), 2,55 - 2,66 (m, 4H), 2,26 - 2,39 (m, 4H), 1,75 - 1,79 (m, 2H), 1,52 - 1,69 (m, 6H), 1,19 - 1,24 (m, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 527 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: 1-((1-Isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

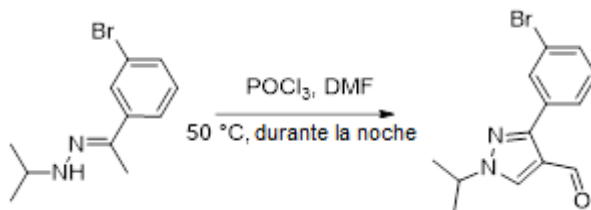


Paso 1: Síntesis de (*E*)-1-(1-(3-bromofenil)etilideno)-2-isopropilhidrazina



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 1-(3-bromofenil)etan-1-ona (2,00 g, 10,1 mmol, 1,00 equiv), propan-2-ilhidrazina (0,747 g, 10,1 mmol, 1,00 equiv) y etanol (20 ml) en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,00 g (brutos) de (*E*)-1-(1-(3-bromofenil)etilideno)-2-isopropilhidrazina. LCMS (ESI, *m/z*): 255 [M+H]⁺.

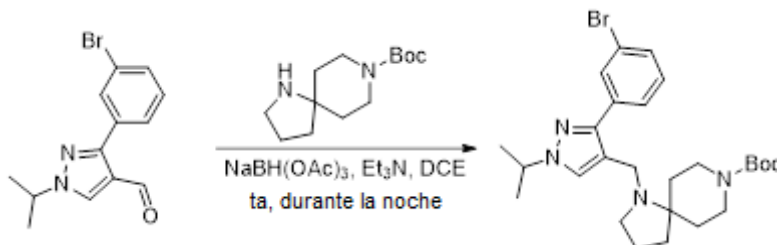
Paso 2: Síntesis de 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se introdujo *N,N*-dimetilformamida (100 ml) en nitrógeno. Se añadió tricloruro de fosforilo (18,0 g, 118 mmol, 10,0 equiv) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de (*E*)-1-(1-(3-bromofenil)etilideno)-2-isopropilhidrazina (3,00 g, 11,8 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C y se desactivó con agua (30 ml). El valor del pH de la solución se

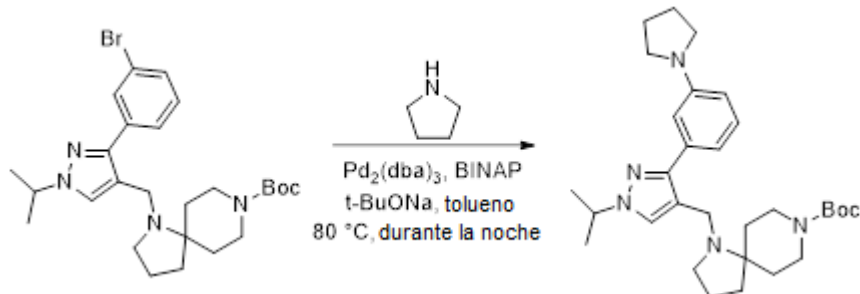
ajustó a 8 con NaHCO_3 saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,13 g (62% de rendimiento) de 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído. LCMS (ESI, m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: Síntesis de 1-((3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo



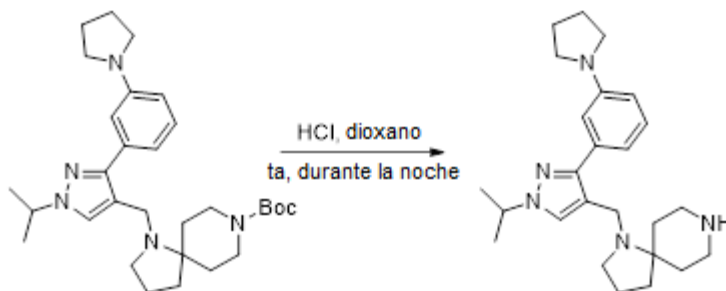
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 2,08 mmol, 1,00 equiv), 1,2-dicloroetano (10 ml), trietilamina (630 mg, 6,23 mmol, 3,00 equiv) y 3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbaldehído (609 mg, 2,08 mmol, 1,00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,32 g, 6,24 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 520 mg (48% de rendimiento) de 1-((3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 4: Síntesis de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo



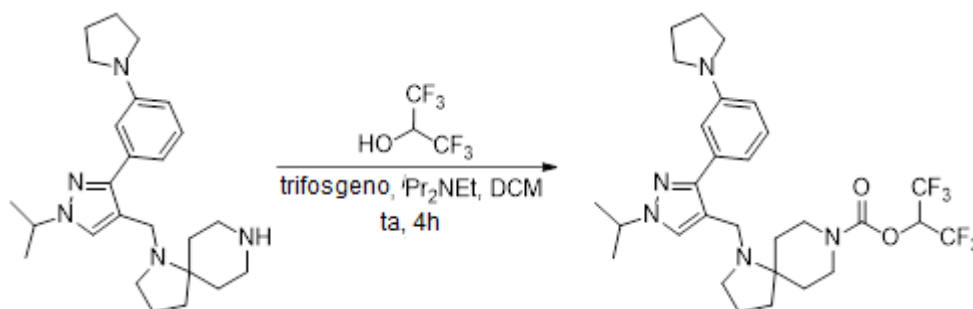
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 1-((3-(3-bromofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (1,08 g, 2,09 mmol, 1,00 equiv), pirrolidina (223 mg, 3,14 mmol, 1,50 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (96,2 mg, 0,105 mmol, 0,05 equiv), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (195 mg, 0,314 mmol, 0,15 equiv), *tert*-butóxido de sodio (301 mg, 3,14 mmol, 1,50 equiv) y tolueno (20 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 80°C y se desactivó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 578 mg (55% de rendimiento) de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo. LCMS (ESI, m/z): 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 5: Síntesis de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano



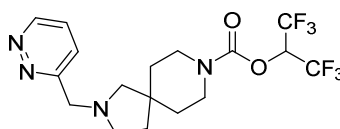
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (578 mg, 1,14 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (3 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 461 mg (brutos) de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano. LCMS (ESI, m/z): 408 [M+H]⁺.

Paso 6: Síntesis de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

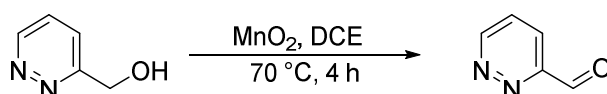


En un matraz de fondo redondo de 40 ml se introdujeron trifosgeno (77,0 mg, 0,259 mmol, 0,70 equiv) y diclorometano (10 ml). Se añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (124 mg, 0,740 mmol, 2,00 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (239 mg, 1,85 mmol, 5,15 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano (150 mg, 0,370 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto (530 mg) se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 26,0 mg (12% de rendimiento) de 1-((1-isopropil-3-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,65 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 - 6,60 (m, 1H), 6,07 - 6,16 (m, 1H), 4,47 - 4,85 (m, 1H), 4,08 - 4,12 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,29 - 3,33 (m, 4H), 2,98 - 3,06 (m, 2H), 2,71 - 2,76 (m, 2H), 2,01 - 2,06 (m, 4H), 1,66 - 1,87 (m, 6H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 1,40-1,44 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 602 [M+H]⁺.

Ejemplo 9: 2-(Piridazin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

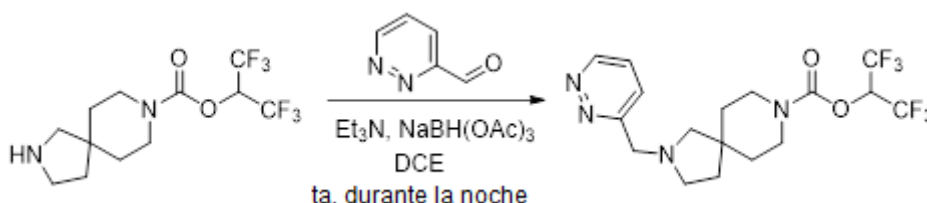


Paso 1: Síntesis de piridazin-3-carbaldehído



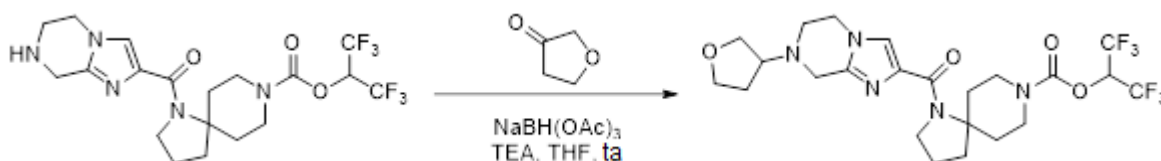
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron piridazin-3-ilmetanol (220 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), DCE (10 ml) y dióxido de manganeso (870 mg, 10,0 mmol, 5,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 70 °C y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 250 mg (brutos) de piridazin-3-carbaldehído. LCMS (ESI, m/z): 109 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 2-(piridazin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



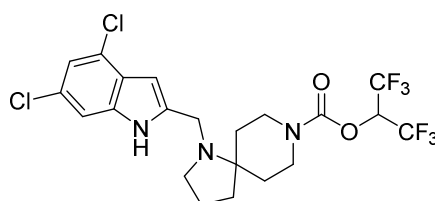
En un matraz de fondo redondo de 50 ml se introdujeron 2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (150 mg, 0,450 mmol, 1,00 equiv), DCM (10 ml), trietilamina (189 mg, 1,87 mmol, 3,00 equiv) y piridazin-3-carbaldehído (48,0 mg, 0,440 mmol, 1,00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (285 mg, 1,34 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (40 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 144,7 mg (76% de rendimiento) de 2-(piridazin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,09 - 9,11 (m, 1H), 7,62 - 7,65 (m, 1H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,41 - 3,55 (m, 4H), 2,69 - 2,73 (m, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,68 - 1,72 (m, 2H), 1,58 - 1,64 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 10: 1-(7-(Tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

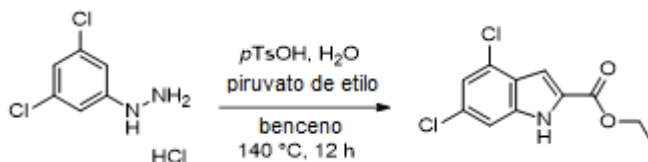


A un vial de centelleo de 4 ml se añadieron 1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (Ejemplo 1, 75 mg, 0,16 mmol), DCE (1 ml), dihidrofuran-3(2H)-ona (60 mg, 0,70 mmol, 4,50 equiv) y TEA (47 mg, 0,47 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (99 mg, 0,47 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y se diluyó con DCM (10 ml) y NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con NaOH 1N (3 x 5 ml), y la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para proporcionar 1-(7-(tetrahidrofuran-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (71 mg, 86%). ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,39 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,88 (m, 5H), 3,87 - 3,63 (m, 5H), 3,31 - 3,09 (m, 3H), 3,08 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,79 (m, 5H), 1,52 - 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 554 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11: 1-((4,6-Dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

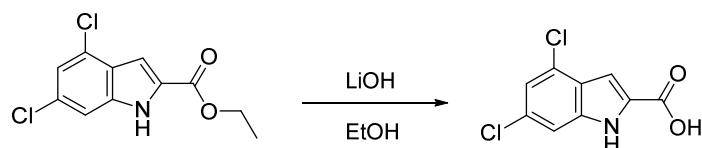


Paso 1: Preparación de 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo



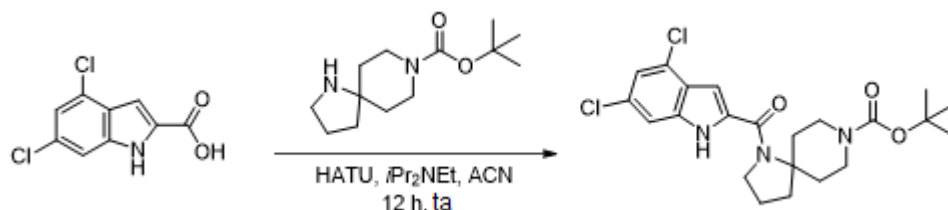
En un matraz se introdujeron clorhidrato de 3,5 diclorofenilhidrazina (2 g, 9,4 mmol, 1,00 equiv), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (20 mg, 0,11 mmol, 0,01 equiv) y benceno (30 ml). Se añadió piruvato de etilo (1,1 g, 9,4 mmol, 1,00 equiv) y se acopló a la mezcla una trampa Dean-Stark, se calentó a reflujo durante 2 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida y se reservó. En un matraz independiente que contenía ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (3,1 g, 16,3 mmol, 1,73 equiv) en benceno (30 ml) se acopló una trampa Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 2 h. Ambas mezclas se combinaron y se transfirieron a un tubo sellado, se purgaron con N_2 y se calentaron hasta 140 °C durante la noche. La mezcla se enfrió, se diluyó con DCM (3 ml) y se lavó con NaHCO_3 (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para producir 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (700 mg, 28% de rendimiento). LCMS (ESI, *m/z*): 229,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Preparación de ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico



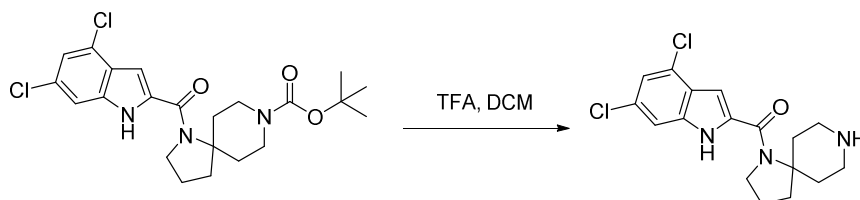
En un matraz se introdujeron 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (700 mg, 2,7 mmol, 1 equiv) y etanol (20 ml). Se disolvió hidróxido de litio (162 mg, 6,76 mmol, 2,5 equiv) en agua (3 ml) y se transfirió a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h antes de la acidificación a pH 4 con HCl 1 N. La mezcla se vertió en EtOAc (5 ml), se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir el ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico (451 mg, 72% de rendimiento). LCMS (ESI, m/z): 229,9 [M+H]⁺.

Paso 3: Preparación de 1-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo



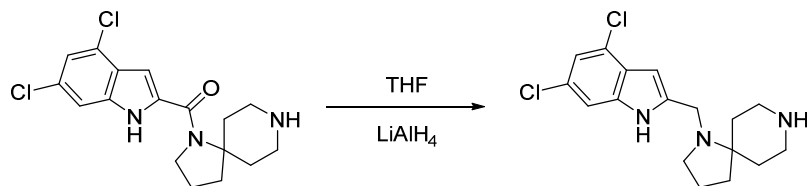
En un matraz se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (165 mg, 0,69 mmol, 1 equiv), ácido 4,6-dicloro-1H-indol-2-carboxílico (219 mg, 0,95 mmol, 1,39 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los reactivos se solubilizaron antes de añadir HATU (339 mg, 0,89 mmol, 1,29 equiv) y TEA (383 µL, 2,75 mmol, 3,99 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se vertió en EtOAc (5 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó en sílice para obtener 1-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (247 mg, 79% de rendimiento). LCMS (ESI, m/z): 452,1 [M+H]⁺.

Paso 4: Preparación de (4,6-dicloro-1H-indol-2-il)(1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metanona



A un vial de centelleo se añadieron 1-(4,6-dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *tert*-butilo (156 mg, 0,34 mmol, 1,00 equiv) y DCM disuelto (3 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió TFA (0,9 ml, 11,7 mmol, 21,5 equiv) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 5 ml). La capa acuosa tenía un pH ~10 y se extrajo con DCM (3 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para producir (4,6-dicloro-1H-indol-2-il)(1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metanona (222 mg, 87% de rendimiento). LCMS (ESI, m/z): 353,1 [M+H]⁺.

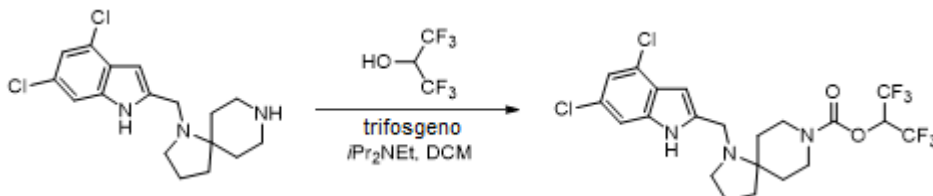
Paso 5: Preparación de 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano



En un matraz se introdujo (4,6-dicloro-1H-indol-2-il)(1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metanona (222 mg, 0,63 mmol, 1 equiv) y se creó vacío. Se añadieron un imán agitador y un tapón con membrana de goma, y el matraz se purgó con N₂. Se añadió THF seco a través de una jeringa (-5 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se transfirió una solución de LiAlH₄ (0,79 ml, 1,8 mmol, 3 equiv) a través de una jeringa y se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis de LCMS carecía del producto deseado, de modo que la solución se calentó hasta 60 °C durante 1 h,

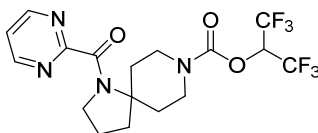
después de lo cual la temperatura se incrementó hasta 70 °C durante la noche durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C antes de añadir agua (47 µl), solución acuosa al 15% en peso de NaOH (47 µl) y más agua (141 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó minuciosamente con THF. La solución se secó con Na₂SO₄, se decantó y se concentró a presión reducida para producir 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano (199 mg, 93% de rendimiento). LCMS (ESI, m/z): 339,9 [M+H]⁺.

Paso 6: Preparación de 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

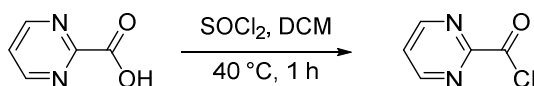


A un vial se añadieron trifosgeno (350 mg, 1,18 mmol, 2 equiv) y DCM (5 ml). Una vez que los sólidos se solubilizaron, la solución se enfrió hasta 0 °C y se purgó con N₂. Se añadieron hexafluoroisopropanol (470 µL, 3,8 mmol, 6,5 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (1028 µL, 5,9 mmol, 10 equiv). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se reservó. En un vial separado se introdujeron 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano (199 mg, 0,59 mmol, 1 equiv), DCM (2 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,15 mmol, 10 equiv). El vial se purgó con N₂, después de lo cual el contenido se transfirió a la solución de cloruro de HFIP a través de una jeringa. La solución resultante se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (5 ml), se lavó con NaHCO₃ sat. (3 x 5 ml), se secó con Na₂SO₄, se concentró a presión reducida y se purificó en gel de sílice mediante cromatografía en columna para obtener 1-((4,6-dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (35 mg, 11% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,85 – 5,71 (m, 1H), 4,33 – 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,12 – 2,89 (m, 2H), 2,82 – 2,64 (m, 2H), 1,98 – 1,63 (m, 6H), 1,59 – 1,44 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 533,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: 1-(Pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

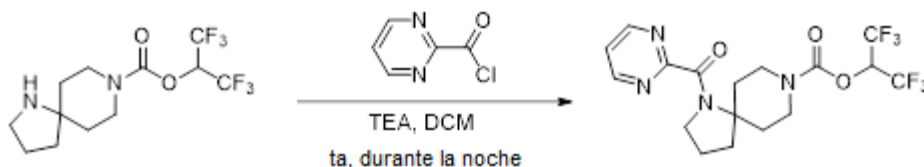


Paso 1: Síntesis de cloruro de pirimidin-2-carbonilo



En un matraz se introdujeron ácido pirimidin-2-carboxílico (63,2 mg, 0,509 mmol, 1,00 equiv), DCM (5 ml) y cloruro de tionilo (121 mg, 1,02 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 40 °C. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 72,0 mg (99% de rendimiento) de cloruro de pirimidin-2-carbonilo.

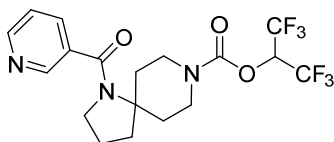
Paso 2: Síntesis de 1-(pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



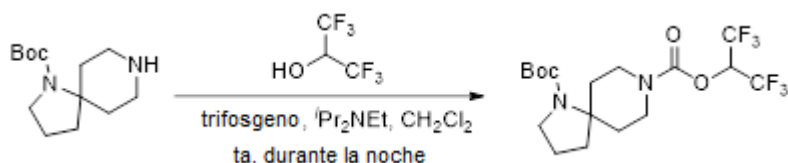
En un matraz se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (113 mg, 0,341 mmol, 1,00 equiv), cloruro de pirimidin-2-carbonilo (72,0 mg, 0,515 mmol, 1,50 equiv), DCM (5 ml) y TEA (103 mg, 1,02 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (101 mg) se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 75,2 mg (51% de rendimiento) de 1-(pirimidin-2-carbonil)-

1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,81 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 7,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,15 - 3,24 (m, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 2,11 (m, 2H), 1,86 - 1,90 (m, 2H), 1,48 - 1,62 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 13: Síntesis de 1-nicotinoil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

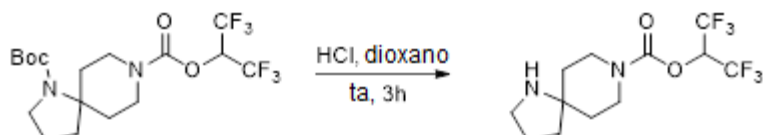


Paso 1: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)



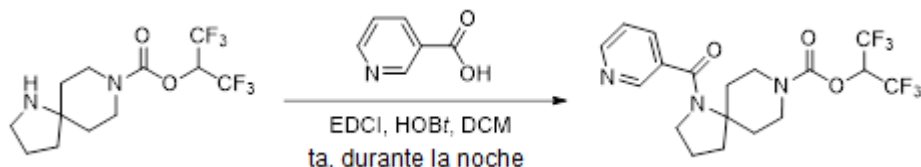
En un matraz se introdujeron trifosgeno (4,75 g, 16,0 mmol, 0,80 equiv) y DMC (50 ml). Se añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (6,72 g, 40,0 mmol, 2,00 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,74 g, 59,9 mmol, 3,00 equiv) secuencialmente a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,80 g, 20,0 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 3,96 g (46% de rendimiento) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo). LCMS (ESI, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



En un matraz se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) (1,50 g, 3,45 mmol, 1,00 equiv), dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico (3 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,15 g (99% de rendimiento) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

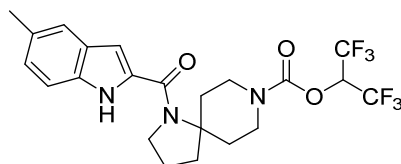
Paso 3: Síntesis de 1-nicotinoil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



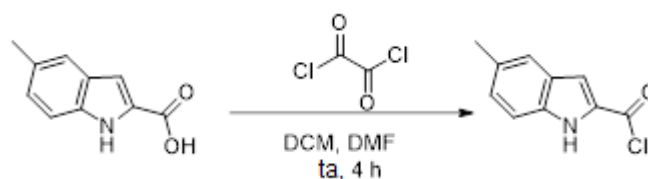
En un matraz se introdujeron ácido piridin-3-carboxílico (62,6 mg, 0,503 mmol, 1,50 equiv), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (126 mg, 0,670 mmol, 2,00 equiv), 1-hidroxibenzotriazol (89,0 mg, 0,670 mmol, 2,00 equiv) y DCM (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (115 mg, 0,335 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (106 mg) se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 71,5 mg (47% de rendimiento) de 1-nicotinoil-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,63 - 8,69 (m, 2H), 7,75 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,32

- 7,36 (m, 1H), 5,72 - 5,82 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,13 - 3,19 (m, 2H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 2,01 - 2,14 (m, 2H), 1,83 - 1,90 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 440 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14: 1-(5-Metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

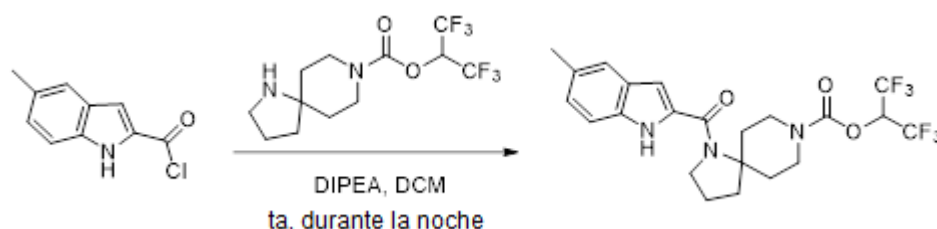


Paso 1: Síntesis de cloruro de 5-metil-1H-indol-2-carbonilo



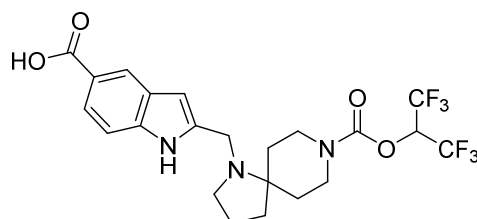
En un vial se introdujeron ácido 5-metil-1H-indol-2-carboxílico (175 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), DCM (10 ml) y cloruro de oxalilo (381 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,05 ml) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 194 mg (brutos) de cloruro de 5-metil-1H-indol-2-carbonilo.

Paso 2: Síntesis de 1-(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

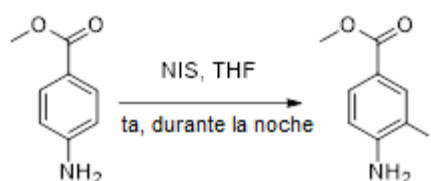


En un vial se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (334 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), DCM (10 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (258 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv). Se añadió cloruro de 5-metil-1H-indol-2-carbonilo (194 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de desactivar con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 22,5 mg (5% de rendimiento) de 1-(5-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,85 - 9,40 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,05 - 7,20 (m, 1H), 5,60 - 6,00 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 3H), 3,60 - 4,10 (m, 2H), 2,82 - 3,40 (m, 4H), 2,40 - 2,50 (s, 3H), 1,90 - 2,30 (m, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15: Ácido 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-indole-5-carboxílico

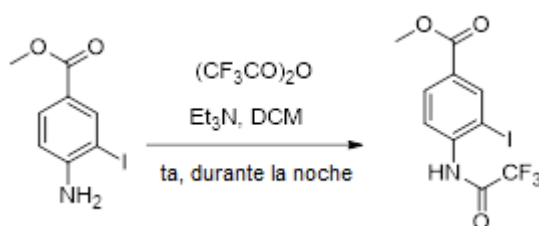


Paso 1: Síntesis de 4-amino-3-yodobenzoato de metilo



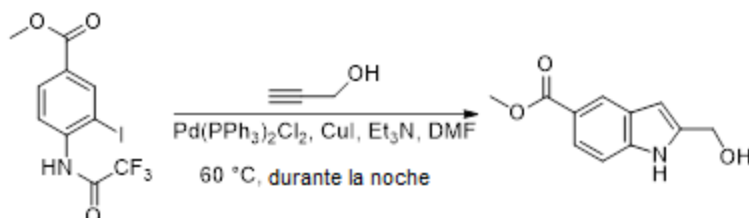
En un matraz se introdujeron 4-aminobenzoato de metilo (9,00 g, 59,5 mmol, 1,00 equiv), THF (100 ml) y 1-yodo-5-pirrolidindiona (16,2 g, 72,0 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 7,60 g (46% de rendimiento) de 4-amino-3-yodobenzoato de metilo en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI, m/z): 278 $[M+H]^+$.

Paso 2: Síntesis de 3-yodo-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metilo



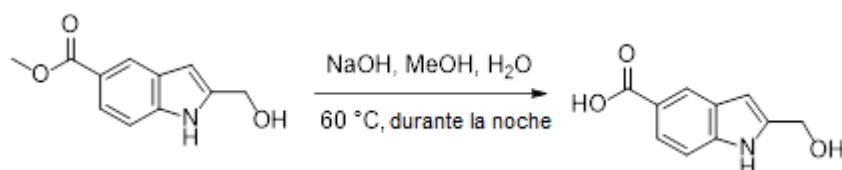
En un matraz se introdujeron 4-amino-3-yodobenzoato de metilo (7,50 g, 27,1 mmol, 1,00 equiv), DCM (50 ml), trietilamina (7,20 g, 71,3 mmol, 2,63 equiv) y anhídrido trifluoroacético (8,90 g, 42,4 mmol, 1,57 equiv), tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 1. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 8,00 g (79% de rendimiento) de 3-yodo-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metilo como un sólido de color amarillo.

Paso 3: Síntesis de 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo



En un matraz se introdujeron 3-yodo-4-(2,2,2-trifluoroacetamido)benzoato de metilo (3,73 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv), *N,N*-dimetilformamida (50 ml), prop-2-in-1-ol (0,840 g, 15,0 mmol, 1,50 equiv), trietilamina (5,05 g, 50,0 mmol, 5,00 equiv), yoduro cuproso (0,190 g, 1,00 mmol, 0,10 equiv) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,350 g, 0,500 mmol, 0,05 equiv) en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,80 g (85% de rendimiento) de 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo como un aceite de color café. LCMS (ESI, m/z): 206 $[M+H]^+$.

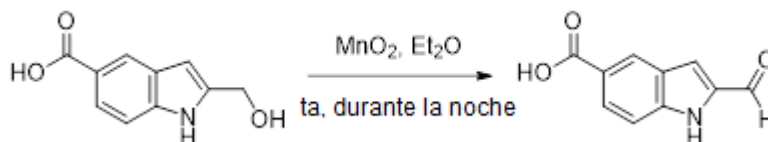
Paso 4: Síntesis de ácido 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxílico



En un vial se introdujeron 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxilato de metilo (800 mg, 3,90 mmol, 1,00 equiv), MeOH (5 ml), agua (5 ml) e hidróxido de sodio (234 mg, 5,85 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (25 ml) y el valor del pH se ajustó a 4 - 5 con solución de ácido clorhídrico 1 N. El sólido se filtró, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó para proporcionar 620 mg (83% de

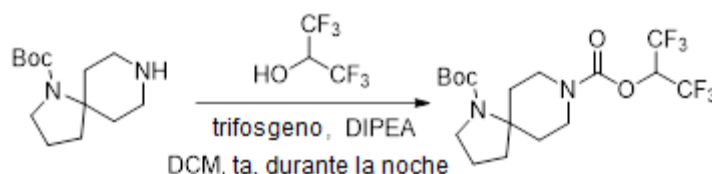
rendimiento) de ácido 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxílico como un sólido de color café claro. LCMS (ESI, m/z): 192 $[M+H]^+$.

Paso 5: Síntesis de ácido 2-formil-1H-indol-5-carboxílico



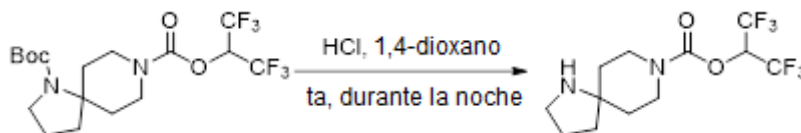
En un vial se introdujeron ácido 2-(hidroximetil)-1H-indol-5-carboxílico (0,300 g, 1,57 mmol, 1,00 equiv), éter (10 ml) y dióxido de manganeso (1,37 g, 15,7 mmol, 10,0 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 10. El sólido se separó por filtración y se lavó con ACN (3 x 10 ml). El filtrado se combinó y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,189 g (64% de rendimiento) de ácido 2-formil-1H-indol-5-carboxílico como un aceite de color café. LCMS (ESI, m/z): 190 $[M+H]^+$.

Paso 6: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)



En un matraz se introdujeron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equiv), DCM (20 ml) y trifosgeno (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equiv). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equiv) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de *t*-butilo (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml), tal como se describe en el Paso 4 del Ejemplo 6. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,58 g (46% de rendimiento) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butilo y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 435 $[M+H]^+$.

Paso 7: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



En un matraz se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butilo y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml), tal como se describe en el Paso 5 del Ejemplo 9. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,15 g (brutos) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, m/z): 335 $[M+H]^+$.

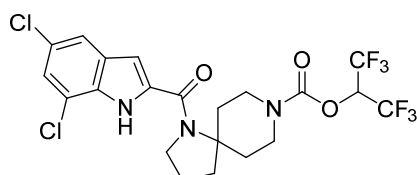
Paso 8: Síntesis de ácido 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico



En un vial se introdujeron ácido 2-formil-1H-indol-5-carboxílico (132 mg, 0,700 mmol, 1,00 equiv), DCE (10 ml), 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (234 mg, 0,700 mmol, 1,00 equiv) y triacetoxiborohidruro de sodio (445 mg, 2,10 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a

temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml), tal como se describe en el Paso 3 del Ejemplo 6. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 125,2 mg (57% de rendimiento) de ácido 2-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-indol-5-carboxílico como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,22 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,05 - 6,20 (m, 1H), 4,12 - 4,28 (m, 2H), 3,80 - 3,90 (s, 2H), 3,00 - 3,20 (m, 2H), 2,80 - 2,90 (m, 2H), 1,90 - 2,00 (m, 2H), 1,70 - 1,89 (m, 4H), 1,55 - 1,65 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16: 1-(5,7-Dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

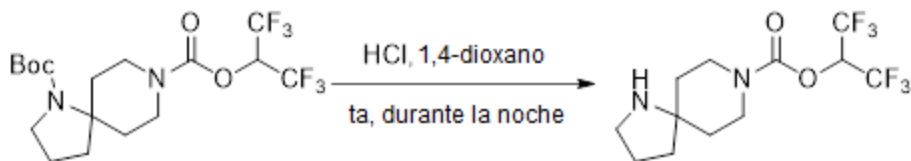


Paso 1: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)



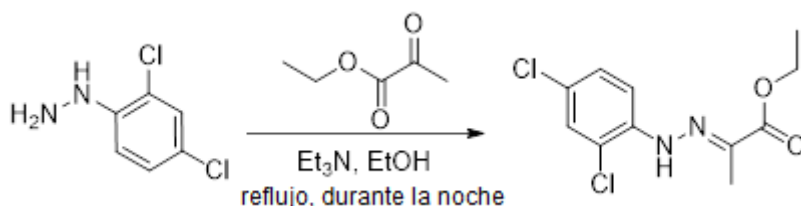
Un matraz se colocó 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equiv), DCM (20 ml) y trifosgeno (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equiv). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equiv) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de *t*-butilo (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml), tal como se describe en el Paso 4 del Ejemplo 6. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,58 g (46% de rendimiento) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) como un aceite de color café. LCMS (ESI, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



En un matraz se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butilo y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml), tal como se describe en el Paso 5 del Ejemplo 9. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,15 g (brutos) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, m/z): 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

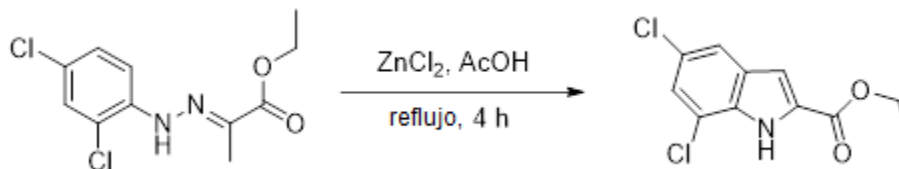
Paso 3: Síntesis de (*E*)-2-(2-(2,4-diclorofenil)hidrazinilideno)propanoato de etilo



En un matraz se introdujeron (2,4-diclorofenil)hidrazina (10,0 g, 56,8 mmol, 1,00 equiv), EtOH (50 ml), 2-oxopropanoato de etilo (6,59 g, 56,8 mmol, 1,00 equiv) y trietilamina (5,74 g, 56,8 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice

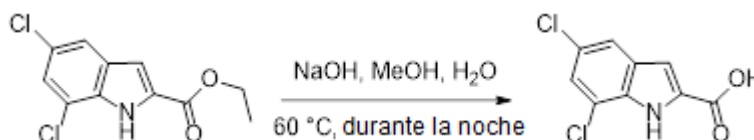
para proporcionar 3,15 g (31% de rendimiento) de (*E*)-2-(2-(2,4-diclorofenil)hidrazinilideno)propanoato de etilo como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 275 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo



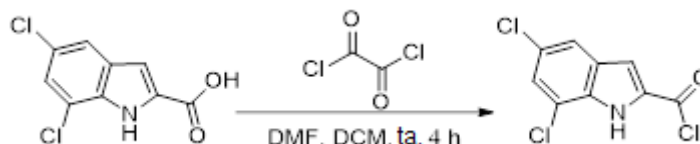
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se introdujeron (*E*)-2-(2-(2,4-diclorofenil)hidrazinilideno)propanoato de etilo (3,00 g, 10,9 mmol, 1,00 equiv), AcOH (50 ml) y cloruro de zinc (27,2 g, 200 mmol, 18,3 equiv). La solución resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Entonces, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (200 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 10 ml), y se secó para proporcionar 2,30 g (82% de rendimiento) de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo como un sólido de color café. LCMS (ESI, m/z): 258 [M+H]⁺.

Paso 5: Síntesis de ácido 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxílico



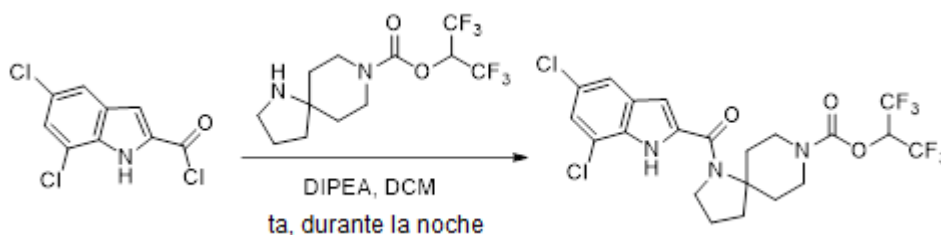
En un vial de 40 ml se introdujeron 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxilato de etilo (516 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), MeOH (1 ml), agua (5 ml) e hidróxido de sodio (120 mg, 3,00 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C. El volumen de la solución se concentró para reducirlo a la mitad. Entonces se ajustó el valor del pH a 4-5 con ácido clorhídrico acuoso (1 mol/L), lo cual provocó la precipitación de un sólido. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó para proporcionar 294 mg (64% de rendimiento) de ácido 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxílico como un sólido de color café claro. LCMS (ESI, m/z): 228 [M-H]⁻.

Paso 6: Síntesis de cloruro de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonilo



En un vial se introdujeron ácido 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carboxílico (230 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), DCM (10 ml) y cloruro de oxalilo (381 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv). Se añadió *N,N*-dimetilformamida (0,05 ml) a 0 °C, tal como se describe en el Paso 3 del Ejemplo 16. La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 248 mg (brutos) de cloruro de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonilo como un sólido amarillo.

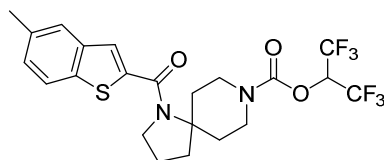
Paso 7: Síntesis de 1-(5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



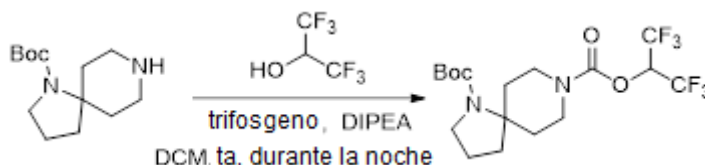
En un vial se introdujeron DCM (10 ml), 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (334 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (258 mg, 2,00 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). Se añadió cloruro de 5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonilo (248 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv) a 0 °C, tal como se describe en el Paso 4 del Ejemplo 16. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 60,9 mg (11% de rendimiento) de 1-(5,7-dicloro-1*H*-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido amarillo claro. ¹H

RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,48 (a, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,64 - 5,89 (m, 1H), 4,12 - 4,37 (m, 2H), 3,85 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 3,18 (m, 4H), 1,96 - 2,30 (m, 4H), 1,42 - 1,58 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 546 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: 1-(5-Metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

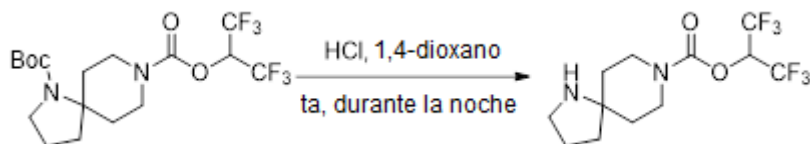


Paso 1: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-(*t*-butilo) y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo)



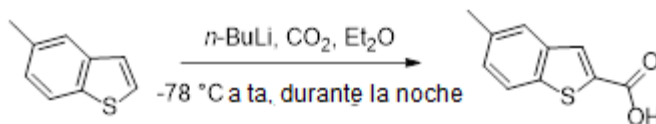
En un matraz se introdujeron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (2,00 g, 11,9 mmol, 1,50 equiv), DCM (20 ml), trifosgeno (1,18 g, 3,97 mmol, 0,50 equiv). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,55 g, 19,7 mmol, 2,50 equiv) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carboxilato de *t*-butilo (1,90 g, 7,91 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml), tal como se describe en el Paso 4 del Ejemplo 6. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,58 g (46% de rendimiento) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butilo y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 435 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



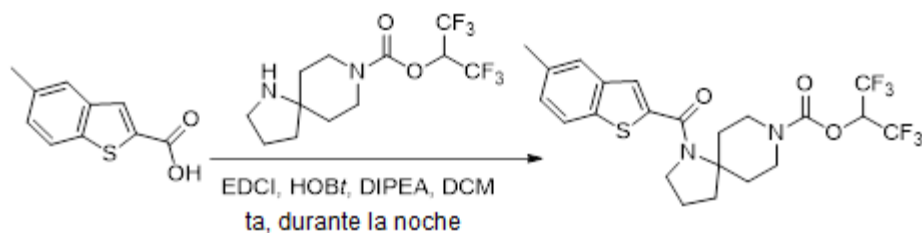
En un matraz se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-1,8-dicarboxilato de 1-*t*-butilo y 8-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo) (1,58 g, 3,64 mmol, 1,00 equiv), 1,4-dioxano (15 ml) y ácido clorhídrico concentrado (5 ml), tal como se describe en el Paso 5 del Ejemplo 9. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,15 g (brutos) de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanquecino. LCMS (ESI, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de ácido 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico



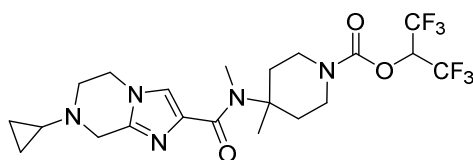
En un matraz de fondo redondo se introdujeron 5-metil-1-benzotiofeno (296 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv) y éter (20 ml). Se añadió gota a gota *n*-butilitio (2,0 ml, 5,00 mmol, 2,50 equiv, 2,5M en hexano) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 0,5 h a -78 °C y se introdujo dióxido de carbono seco (producido a partir de bicarbonato de sodio y ácido sulfúrico concentrado). La solución resultante se agitó durante 15 min a -78 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua helada (20 ml) a 0 °C y el valor del pH se ajustó a 3-4 con solución de ácido clorhídrico (1 mol/L). La mezcla se extrajo con éter (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar 91,0 mg (24% de rendimiento) de ácido 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 191 [M-H]⁻.

Paso 4: Síntesis de 1-(5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

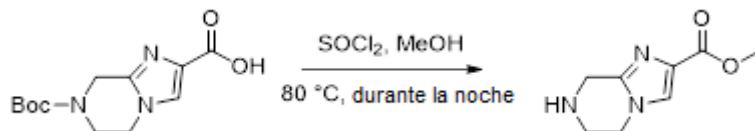


En un vial se introdujeron ácido 5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carboxílico (91,0 mg, 0,470 mmol, 1,00 equiv), DCM (10 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (122 mg, 0,940 mmol, 2,00 equiv), 1-hidroxibenzotriazol (64,0 mg, 0,470 mmol, 1,00 equiv), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (91,0 mg, 0,470 mmol, 1,00 equiv) y 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (159 mg, 0,480 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml), tal como se describe en el Paso 3 del Ejemplo 15. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 71,8 mg (30% de rendimiento) de 1-(5-metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,67 - 7,82 (m, 1H), 7,50 - 7,67 (m, 2H), 7,2 - 7,23 (m, 1H), 5,77 - 5,89 (m, 1H), 4,08 - 4,23 (m, 2H), 3,82 - 3,97 (m, 2H), 2,94 - 3,30 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 1,42 - 1,55 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 509 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: 4-(7-Ciclopropil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

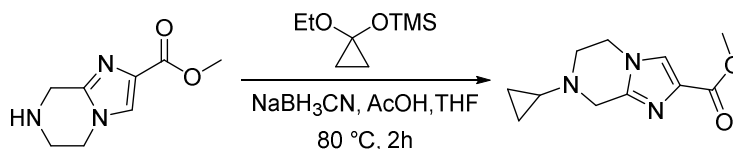


Paso 1: Síntesis de 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de metilo



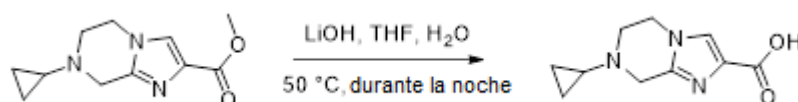
En un matraz se introdujo MeOH (25 ml). Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se añadió ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico (2,50 g, 9,35 mmol, 1,00 equiv), tal como se describe en el Paso 3 del Ejemplo 14, para proporcionar 2,16 g (brutos) de 5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de metilo como un sólido de color café. LCMS (ESI, *m/z*): 182 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de metilo



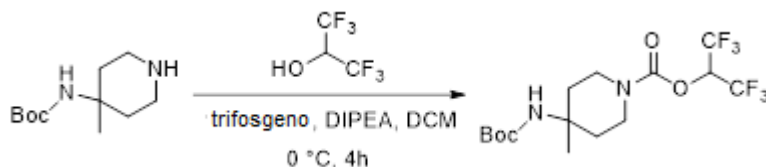
En un matraz se introdujeron 5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de metilo (2,16 g, 11,9 mmol, 1,00 equiv), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (7,27 g, 41,7 mmol, 3,50 equiv), THF (25 ml), AcOH (7,16 g, 119 mmol, 10,0 equiv) y cianoborohidruo de sodio (2,26 g, 36,0 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y se desactivó con agua (25 ml), tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 2. El residuo se cromatografió para proporcionar 2,00 g (97% de rendimiento para dos pasos) de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 222 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico



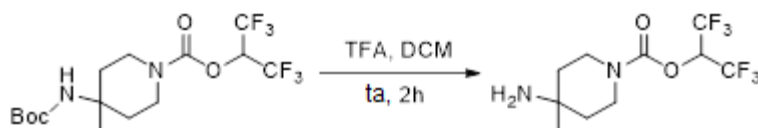
En un matraz se introdujeron 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de metilo (1,90 g, 8,59 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de litio (1,03 g, 43,0 mmol, 5,00 equiv), THF (16 ml) y agua (4 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 50 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 5,0 con ácido clorhídrico (1 mol/L), tal como se describe en el Paso 2 del Ejemplo 3. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2,10 g (brutos) de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 208 $[M+H]^+$.

Paso 4: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



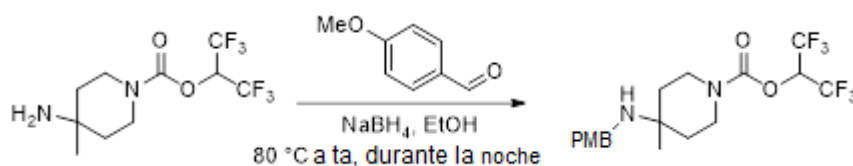
En un matraz se introdujeron trifosgeno (12,2 g, 41,1 mmol, 1,50 equiv), DCM (50 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (20,6 g, 122 mmol, 4,50 equiv). Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (17,6 g, 136 mmol, 5,00 equiv) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (5,84 g, 27,2 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C y se desactivó con agua (100 ml), tal como se describe en el Paso 4 del Ejemplo 6. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 4,90 g (44% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 409 $[M+H]^+$.

Paso 5: Síntesis de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



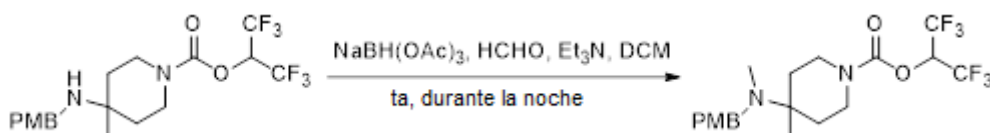
En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (5,83 g, 14,3 mmol, 1,00 equiv), DCM (50 ml) y TFA (10 ml), tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 1. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 4,40 g (cuantitativos) de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 309 $[M+H]^+$.

Paso 6: Síntesis de 4-((4-metoxibencil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



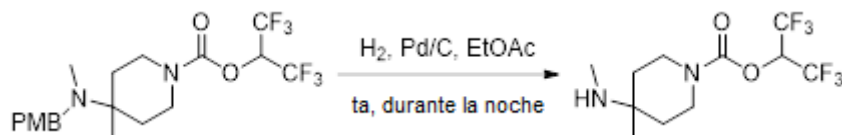
En un matraz se introdujeron 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4,40 g, 14,3 mmol, 1,00 equiv), 4-metoxibenzaldehído (2,04 g, 15,0 mmol, 1,05 equiv), EtOH (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80 °C y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió borohidruro de sodio (1,63 g, 43,1 mmol, 3,00 equiv) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 3,00 g (49% de rendimiento) de 4-((4-metoxibencil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 429 $[M+H]^+$.

Paso 7: Síntesis de 4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



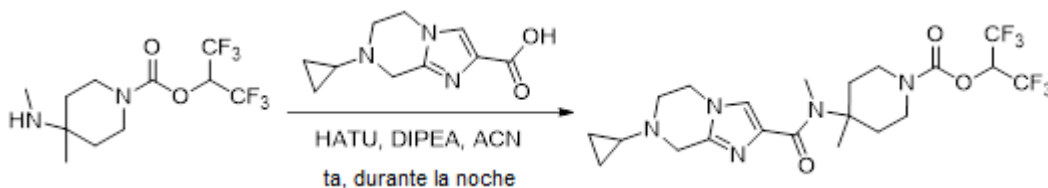
En un matraz se introdujeron 4-((4-metoxibencil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3,00 g, 7,00 mmol, 1,00 equiv), DCE (20 ml), trietilamina (2,12 g, 21,0 mmol, 3,00 equiv) y paraformaldehído (2,10 g, 70,0 mmol, 10,0 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,66 g, 22,0 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml), tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 12. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,70 g (87% de rendimiento) de 4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, m/z): 443 $[M+H]^+$.

Paso 8: Síntesis de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



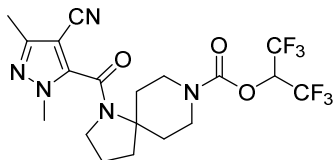
En un matraz se introdujeron 4-((4-metoxibencil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3,30 g, 7,46 mmol, 1,00 equiv), EtOAc (30 ml) y paladio sobre carbón (1,0 g), y se introdujo hidrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,40 g (cuantitativos) de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo LCMS (ESI, m/z): 323 $[M+H]^+$.

Paso 9: Síntesis de 4-(7-ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

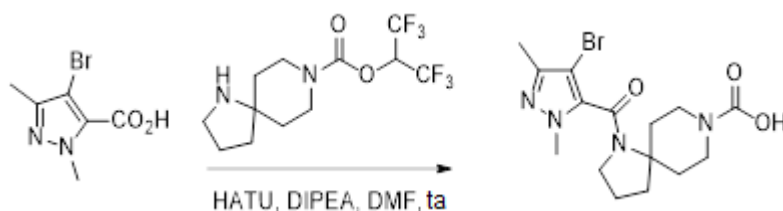


En un matraz se introdujeron 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (141 mg, 0,438 mmol, 1,00 equiv), ACN (5 ml), hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (175 mg, 0,460 mmol, 1,05 equiv), *N,N*-diisopropiletilamina (142 mg, 1,10 mmol, 2,50 equiv) y ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (100 mg, 0,483 mmol, 1,10 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (5 ml), tal como se describe en el Paso 2 del Ejemplo 1. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 11,5 mg (5% de rendimiento) de 4-(7-ciclopropil-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido amarillo claro. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,32 (s, 1H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 3,99 - 4,03 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,72 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 3,12 (m, 5H), 2,58 - 2,63 (m, 2H), 1,90 - 1,96 (m, 1H), 1,65 - 1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 0,52 - 0,62 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19: 1-(4-Ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

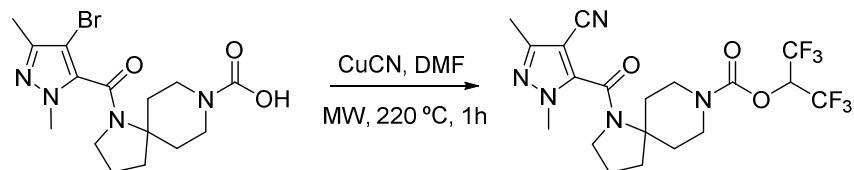


Paso 1: Síntesis de ácido 1-(4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxílico



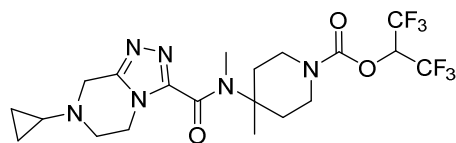
En un vial se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (500 mg, 1,50 mmol, 1,00 equiv), ACN (7,5 ml), ácido 4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (440 mg, 1,65 mmol, 1,10 equiv), HATU (597 mg, 1,57 mmol, 1,05 equiv) y *N,N*-diisopropiletilamina (483 mg, 3,74 mmol, 2,50 equiv). El vial se cerró con un tapón con membrana de goma y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta la mitad del volumen original y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, para proporcionar 1-(7-(*tert*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (804 mg, 92%). LCMS (ESI, *m/z*): 584 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 1-(4-ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

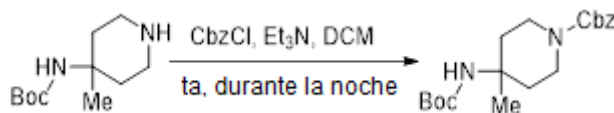


A un vial de microondas se añadió ácido 1-(4-bromo-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxílico (170 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv) y DMF (1,25 ml). Se añadió cianuro de cobre (142 mg, 1,59 mmol, 5,00 equiv) en una porción, y el vial se tapó e incubó en el microondas a 220 °C durante 1 h. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa y liofilización para proporcionar 1-(4-ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (75 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,81 - 5,70 (m, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 3,13 - 2,91 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,20 - 2,02 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,57 - 1,49 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: 4-(7-Ciclopropil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

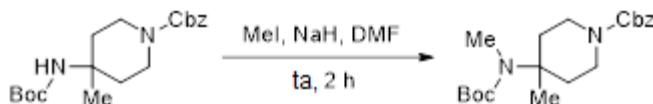


Paso 1: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

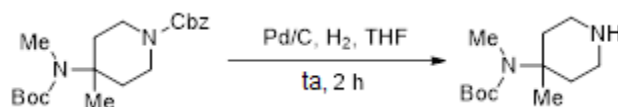


En un matraz se introdujeron cloroformiato de bencilo (3,12 g, 18,3 mmol, 1,30 equiv), *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (3,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equiv), trietilamina (4,25 g, 42,0 mmol, 3,00 equiv) y DCM (30 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (30 ml), tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 1. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,72 g (56% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo como un aceite blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 349 [M+H]⁺.

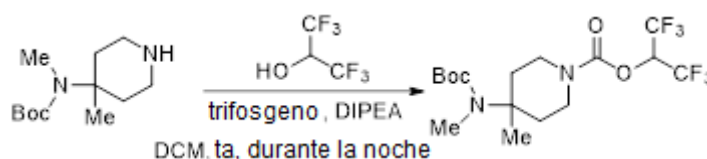
Paso 2: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo



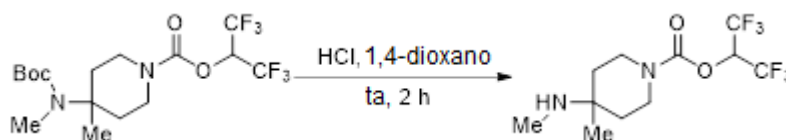
En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,72 g, 7,81 mmol, 1,00 equiv) y DMF (20 ml). Se añadió borohidruro de sodio (al 60% en aceite, 1,56 g, 39,1 mmol, 3,00 equiv) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 0,5 hora a temperatura ambiente y entonces se añadió yoduro de metilo (1,66 g, 11,7 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,00 g (71% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo como un aceite blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 363 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo

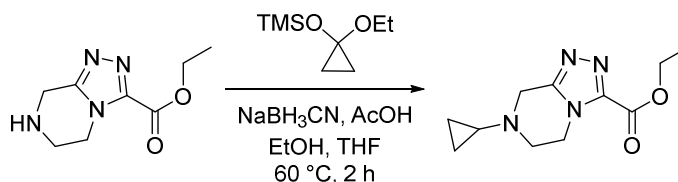
En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,00 g, 2,76 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbón (100 mg) y THF (10 ml) en hidrógeno tal como se describe en el Paso 8 del Ejemplo 19 para proporcionar 0,630 g (brutos) de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo como un aceite blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 229 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

En un matraz se introdujeron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,39 g, 8,27 mmol, 3,00 equiv), trifosgeno (0,574 g, 1,93 mmol, 0,70 equiv) y DCM (20 ml). A continuación se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,07 g, 8,28 mmol, 3,00 equiv) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (0,630 g, 2,76 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml), tal como se describe en el Paso 6 del Ejemplo 4. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,400 g (34% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 423 [M+H]⁺.

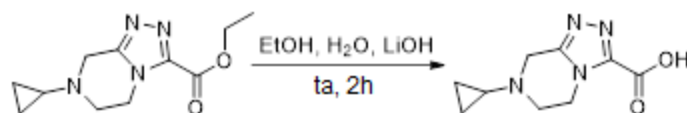
Paso 5: Síntesis de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (400 mg, 0,950 mmol, 1,00 equiv), ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y 1,4-dioxano (3 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida tal como se describe en el Paso 5 del Ejemplo 8 para proporcionar 305 mg (cuantitativos) de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 323 [M+H]⁺.

Paso 6: Síntesis de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo

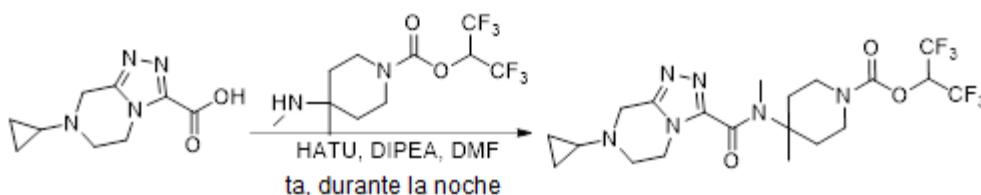
En un matraz se introdujeron 5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo (300 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (799 mg, 4,58 mmol, 3,00 equiv), cianoborohidruro de sodio (289 mg, 4,60 mmol, 3,00 equiv), ácido acético (918 mg, 15,3 mmol, 10,0 equiv), EtOH (5 ml) y THF (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 60 °C y se desactivó con agua (10 ml), tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 2. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 217 mg (60% de rendimiento) de 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 237 [M+H]⁺.

Paso 7: Síntesis de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxílico



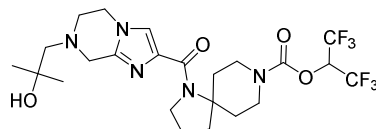
En un matraz se introdujeron 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxilato de etilo (217 mg, 0,920 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de litio (66,2 mg, 2,76 mmol, 3,00 equiv), EtOH (5 ml) y agua (1 ml), tal como se describe en el Paso 2 del Ejemplo 3 para proporcionar 191 mg (brutos) de ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxílico como un sólido amarillo. LCMS (ESI, m/z): 209 $[M+H]^+$.

Paso 8: Síntesis de 4-(7-ciclopropil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

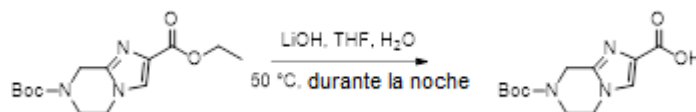


En un matraz se introdujeron ácido 7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxílico (191 mg, 0,920 mmol, 1,00 equiv), 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (295 mg, 0,920 mmol, 1,00 equiv), hexafluorofosfato de *o*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'*-te-trametiluronio (523 mg, 1,38 mmol, 1,50 equiv), *N,N*-diisopropiletilamina (356 mg, 2,75 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml), tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 2. El producto bruto se purificó mediante HPLC en fase inversa para proporcionar 176,1 mg (37% de rendimiento) de 4-(7-ciclopropil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. 1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 6,05 - 6,21 (m, 1H), 4,12 - 4,23 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,70 - 3,83 (m, 2H), 3,31 - 3,51 (m, 2H), 3,03 - 3,21 (m, 5H), 2,54 - 2,71 (m, 2H), 1,95 - 2,04 (m, 1H), 1,70 - 1,86 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 0,58 - 0,69 (m, 2H), 0,49 - 0,58 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 513 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21: 1-(7-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

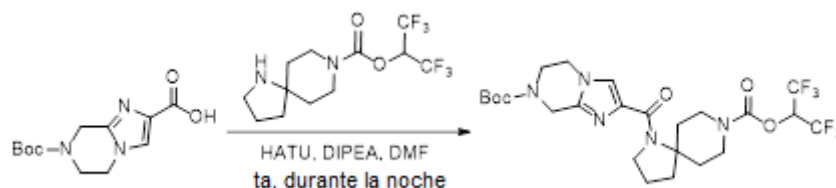


Paso 1: Síntesis de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico



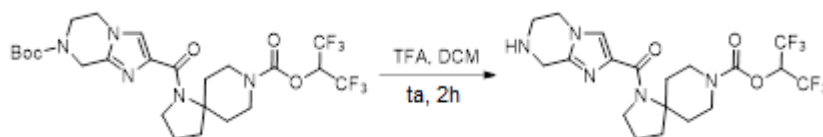
En un matraz se introdujeron 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-2,7(8H)-dicarboxilato de 7-(*t*-butilo) y 2-etilo (600 mg, 2,03 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de litio (244 mg, 10,2 mmol, 5,00 equiv), THF (8,0 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con ácido clorhídrico (1,0 M). La solución resultante se extrajo con DCM (5 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 450 mg (83% de rendimiento) de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 268 $[M+H]^+$.

Paso 2: Síntesis de 1-(7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



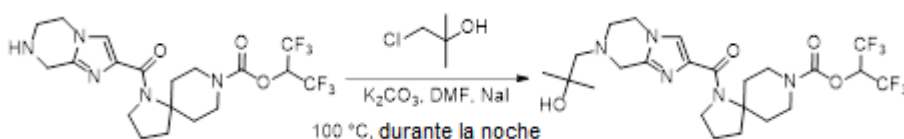
En un matraz se introdujeron ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico (140 mg, 0,524 mmol, 1,00 equiv), HATU (299 mg, 0,786 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (203 mg, 1,57 mmol, 3,00 equiv) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (263 mg, 0,786 mmol, 1,50 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 260 mg (85% de rendimiento) de 1-(7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 584 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



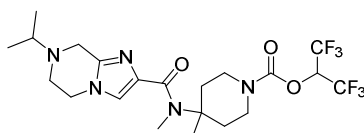
En un matraz se introdujeron 1-(7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (260 mg, 0,446 mmol, 1,00 equiv) y DCM (5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml) gota a gota a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 215 mg (cuantitativos) de 1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 484 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 1-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

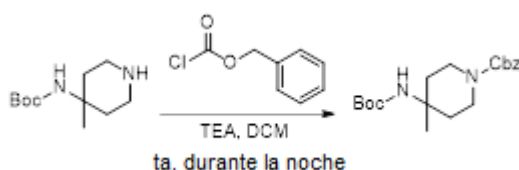


En un matraz se introdujeron 1-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (175 mg, 0,362 mmol, 1,00 equiv), 1-cloro-2-metilpropan-2-ol (156 mg, 1,45 mmol, 4,00 equiv), carbonato de potasio (150 mg, 1,09 mmol, 3,00 equiv), yoduro de sodio (163 mg, 1,09 mmol, 3,00 equiv) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 100 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 26,2 mg (13% de rendimiento) de 1-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,43 (s, 1H), 5,82 - 5,73 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 2H), 4,11 - 4,03 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,24 - 2,96 (m, 6H), 2,57 (s, 2H), 2,42 (s, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 2H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 556 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: 4-(7-Isopropil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

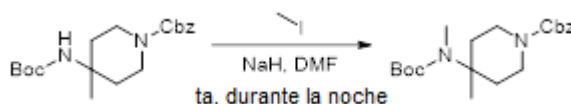


Paso 1: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo



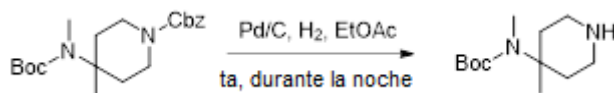
En un matraz se introdujeron *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (3,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equiv), cloroformiato de bencilo (2,88 g, 16,8 mmol, 1,20 equiv) y DCM (30 ml). Se añadió trietilamina (4,25 g, 43,0 mmol, 3,00 equiv) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de desactivar con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 3,24 g (66% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, *m/z*): 349 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo



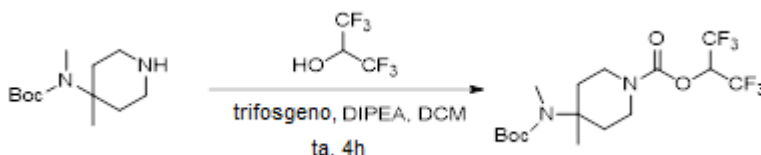
En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (3,24 g, 4,00 mmol, 1,00 equiv) y DMF (35 ml). Se añadió hidruro de sodio (1,12 g, 27,9 mmol, 3,00 equiv, al 60% en aceite mineral) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C antes de la adición de yodometano (1,98 g, 14,0 mmol, 1,50 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (40 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,00 g (59% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, *m/z*): 363 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo



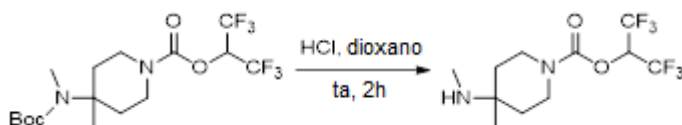
En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (4,00 g, 11,0 mmol, 1,00 equiv), paladio (al 10% sobre carbón activado, 1,80 g) y EtOAc (40 ml). El contenido del matraz se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 atm) y se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 2,16 g (86% de rendimiento) de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 229 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



En un matraz se introdujeron trifosgeno (1,41 g, 4,74 mmol, 0,50 equiv), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (3,18 g, 18,9 mmol, 2,00 equiv) y DCM (25 ml). Se añadió DIPEA (4,89 g, 37,9 mmol, 4,00 equiv) gota a gota a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de metil(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (2,16 g, 9,47 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se desactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 2,8 g (70% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 423 [M+H]⁺.

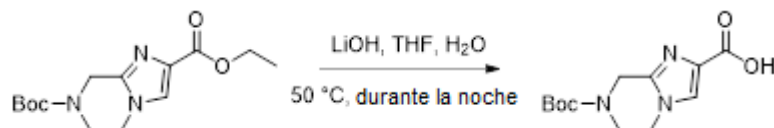
Paso 5: Síntesis de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1,14 g, 0,900 mmol, 1,00 equiv), HCl acuoso concentrado (2,0 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 868

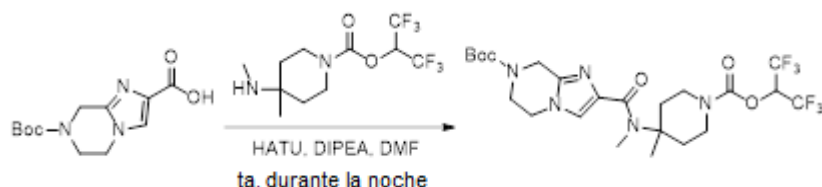
mg (cuantitativos) de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, m/z): 323 [M+H]⁺.

Paso 6: Síntesis de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico



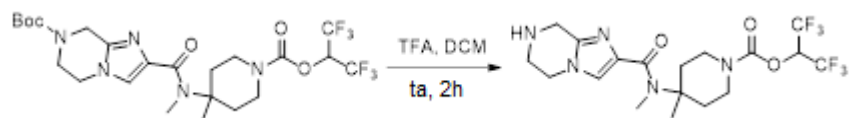
En un matraz se introdujeron 5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2,7(8H)-dicarboxilato de 7-(*t*-butilo) y 2-etilo (600 mg, 2,03 mmol, 1,00 equiv), LiOH (244 mg, 10,2 mmol, 5,00 equiv), THF (8 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. El valor de pH de la solución se ajustó a 5 con HCl (1,0 M). La solución resultante se extrajo con DCM (5 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 480 mg (88% de rendimiento) de ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 268 [M+H]⁺.

Paso 7: Síntesis de 2-((1-(((1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)(metil)carbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo



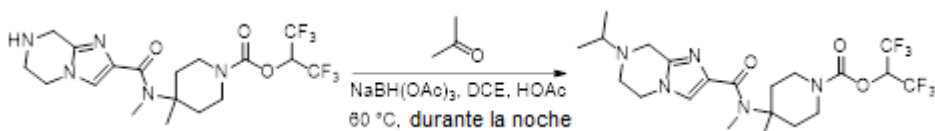
En un matraz se introdujeron ácido 7-(*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico (480 mg, 1,80 mmol, 1,00 equiv), HATU (1,02 g, 2,70 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (696 mg, 5,39 mmol, 3,00 equiv) y DCM (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (868 mg, 2,70 mmol, 1,50 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (5 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 750 mg (88% de rendimiento) de 2-((1-(((1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)(metil)carbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo. LCMS (ESI, m/z): 572 [M+H]⁺.

Paso 8: Síntesis de 4-metil-4-(*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



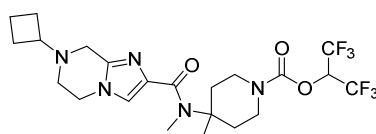
En un matraz se introdujeron 2-((1-(((1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)(metil)carbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo (750 mg, 0,525 mmol, 1,00 equiv) y DCM (10 ml). Se añadió TFA (2 ml) gota a gota a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se disolvió en DCM (20 ml) y el valor del pH de la solución se ajustó a 8,0 con NaHCO₃ saturado. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 400 mg (65% de rendimiento) de 4-metil-4-(*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, m/z): 472 [M+H]⁺.

Paso 9: Síntesis de 4-(7-isopropil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

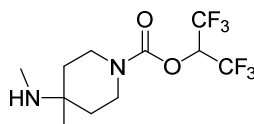


En un vial se introdujeron 4-metil-4-(*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (80,0 mg, 0,170 mmol, 1,00 equiv), propan-2-ona (49,2 mg, 0,849 mmol, 5,00 equiv), DCE (2 ml) y HOAc (163 mg, 2,71 mmol, 1,60 equiv). La mezcla se agitó durante 90 min a 60 °C y se enfrió hasta temperatura ambiente antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (90,0 mg, 0,425 mmol, 2,50 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se desactivó con agua (5 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice y el producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6,5 mg (7% de rendimiento) de 4-(7-isopropil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,02 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 3H), 2,66 - 2,62 (m, 2H), 1,77 - 1,70 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 23: 4-(7-Ciclobutil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo

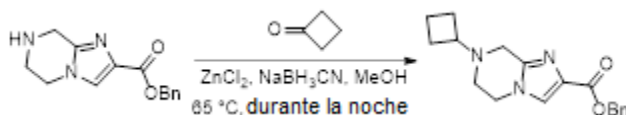


Paso 1: Síntesis de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



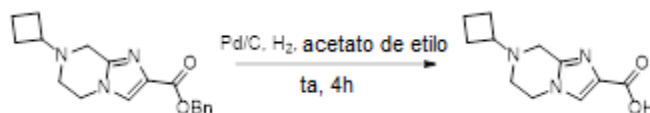
El compuesto del título se preparó utilizando los métodos descritos en los Pasos 1-5 del Ejemplo 22, utilizando (4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo en el Paso 1 para proporcionar 868 mg (cuantitativos) de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 323 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de bencilo



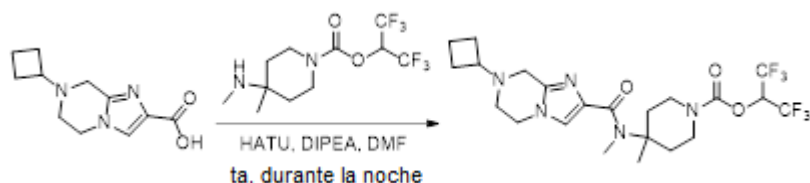
En un matraz se introdujeron 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de bencilo (300 mg, 1,17 mmol, 1,00 equiv), ciclobutanona (817 mg, 11,7 mmol, 10,0 equiv), cloruro de zinc (238 mg, 1,75 mmol, 1,50 equiv), cianoborohidruro de sodio (221 mg, 3,52 mmol, 3,00 equiv) y MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 250 mg (69% de rendimiento) de 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, *m/z*): 312 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de ácido 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico



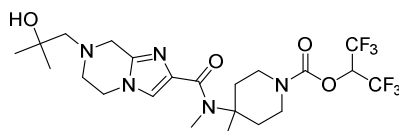
En un matraz se introdujeron 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxilato de bencilo (230 mg, 0,740 mmol, 1,00 equiv), paladio al 10% sobre carbón activado (120 mg). El contenido del matraz se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 155 mg (95% de rendimiento) de ácido 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 222 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 4-(7-ciclobutil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

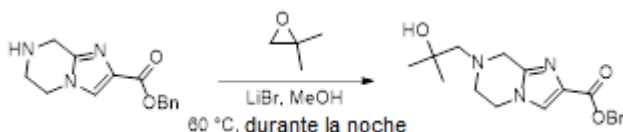


En un matraz se introdujeron ácido 7-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (155 mg, 0,701 mmol, 1,10 equiv), HATU (266 mg, 0,701 mmol, 1,10 equiv), DIPEA (271 mg, 2,10 mmol, 3,30 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (205 mg, 0,637 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 93,8 mg (28% de rendimiento) de 4-(7-ciclobutil-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 5,77 - 5,73 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,76 - 3,74 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,64 - 2,61 (m, 2H), 2,14 (s, 2H), 1,97 - 1,92 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 4H), 1,47 (s, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 526 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: 4-(7-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

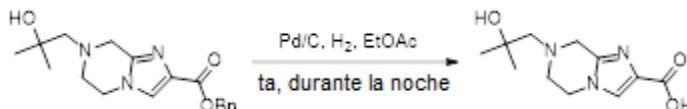


Paso 1: Síntesis de 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo



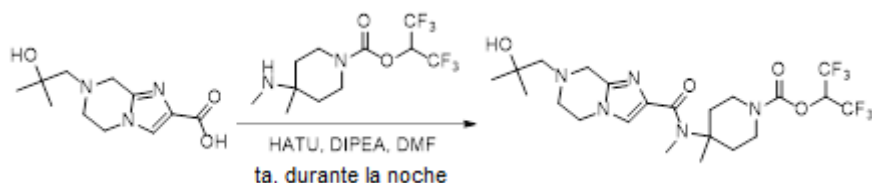
En un matraz se introdujeron 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (300 mg, 1,17 mmol, 1,00 equiv), 2,2-dimetiloxirano (420 mg, 5,82 mmol, 5,00 equiv), bromuro de litio (254 mg, 2,92 mmol, 2,50 equiv) y MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 60 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 150 mg (39% de rendimiento) de 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, *m/z*): 330 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico



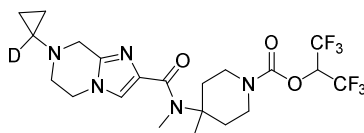
En un matraz se introdujeron 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato (130 mg, 0,395 mmol, 1,00 equiv), paladio al 10% sobre carbón activado (65 mg) y EtOAc (5 ml). El contenido del matraz se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 90,0 mg (95% de rendimiento) de ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 240 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 4-(7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-*N*-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

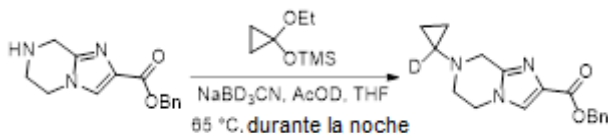


En un matraz se introdujeron ácido 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (90,0 mg, 0,376 mmol, 1,00 equiv), HATU (143 mg, 0,376 mmol, 1,00 equiv), DIPEA (146 mg, 1,13 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (preparado tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 23; 146 mg, 0,453 mmol, 1,20 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 41,5 mg (20% de rendimiento) de 4-metil-4-[N-metil-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-amido]piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,37 (s, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,76 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,11 (s, 2H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 2,43 (s, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,25 (s, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

Ejemplo 25: 4-(7-(Ciclopropil-1-d)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

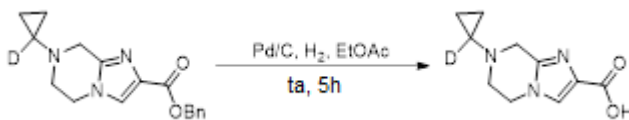


Paso 1: Síntesis de 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo



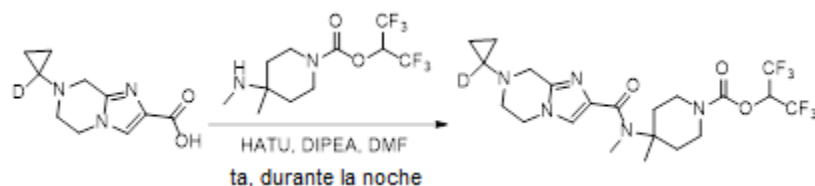
En un matraz se introdujeron 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (196 mg, 0,763 mmol, 1,00 equiv), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (398 mg, 2,28 mmol, 3,00 equiv), ácido acético-*d*₄ (465 mg, 7,62 mmol, 10,0 equiv), cianoborodeuterido de sodio (151 mg, 2,29 mmol, 3,00 equiv) y THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 65 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 120 mg (53% de rendimiento) de 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, *m/z*): 299 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico



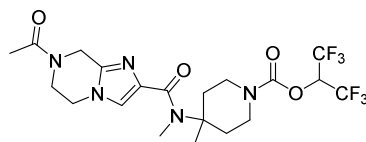
En un matraz se introdujeron 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,403 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbón (150 mg) y EtOAc (10 ml). El contenido del matraz se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 60,0 mg (72% de rendimiento) de ácido 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 209 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 4-(7-(ciclopropil-1-d)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

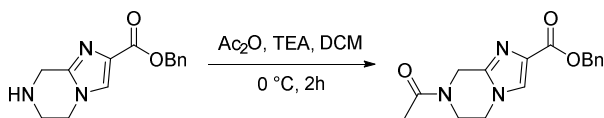


En un matraz se introdujeron ácido 7-(ciclopropil-1-d)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (90,0 mg, 0,432 mmol, 1,00 equiv), HATU (164 mg, 0,432 mmol, 1,00 equiv), DIPEA (167 mg, 1,29 mmol, 3,00 equiv) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (preparado tal como se describe en el Paso 1 del Ejemplo 23; 153 mg, 0,475 mmol, 1,10 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 51,0 mg (23% de rendimiento) de 4-(7-(ciclopropil-1-d)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,34 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,02 - 3,99 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,79 - 3,72 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,11 - 3,08 (m, 2H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 0,61 - 0,58 (m, 2H), 0,55 - 0,51 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 513 [M+H]⁺.

Ejemplo 26: 4-(7-Acetil-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

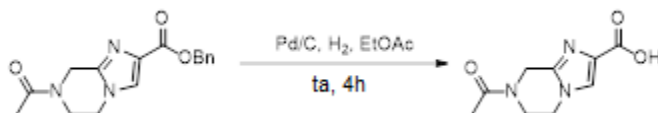


Paso 1: Síntesis de 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo



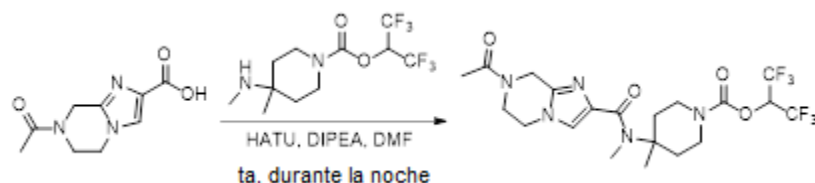
En un matraz se introdujeron 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (1,50 g, 5,83 mmol, 1,00 equiv), TEA (2,95 g, 29,2 mmol, 5,00 equiv) y DCM (20 ml). Se añadió anhídrido acético (893 mg, 8,75 mmol, 1,50 equiv) gota a gota a 0 °C, y la solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C antes de desactivar con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,50 g (85% de rendimiento) de 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, *m/z*): 300 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico



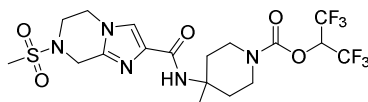
En un matraz se introdujeron 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (600 mg, 1,93 mmol, 1,00 equiv), paladio al 10% sobre carbón activado (300 mg) y EtOAc (10 ml). El contenido del matraz se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente antes de filtrar los sólidos. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 200 mg (47% de rendimiento) de ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 4-(7-acetil-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

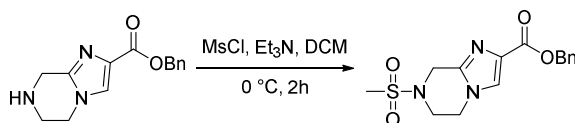


En un matraz se introdujeron ácido 7-acetil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (100 mg, 0,478 mmol, 1,10 equiv), HATU (182 mg, 0,478 mmol, 1,10 equiv), DIPEA (168 mg, 1,30 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-metil-4-(metilamino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (140 mg, 0,435 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (250 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 34,2 mg (15% de rendimiento) de 4-(7-acetil-N-metil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,40 (s, 1H), 5,78 - 5,75 (m, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 2H), 4,10 - 3,90 (m, 4H), 3,77 - 3,74 (m, 2H), 3,38 - 3,36 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,64 - 2,60 (m, 2H), 2,24 - 2,22 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,44 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 514 [M+H]⁺.

Ejemplo 27: 4-Metil-4-(7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

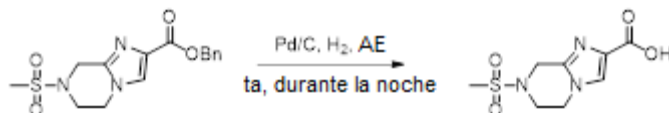


Paso 1: Síntesis de 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo



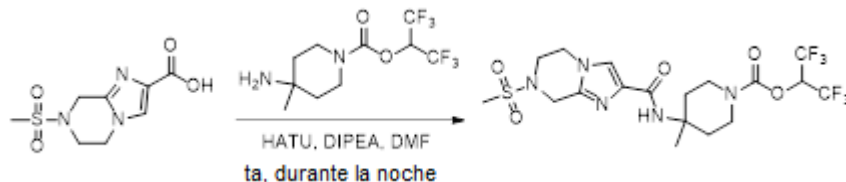
En un matraz se introdujeron 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,778 mmol, 1,00 equiv), TEA (236 mg, 2,33 mmol, 3,00 equiv) y DCM (10 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (134 mg, 1,17 mmol, 1,50 equiv) gota a gota a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 200 mg (77% de rendimiento) de 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, m/z): 336 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico



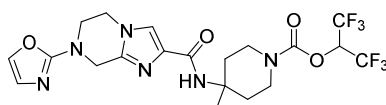
En un matraz se introdujeron 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,597 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbón (200 mg) y EtOAc (10 ml). El contenido del matraz se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y los sólidos se filtraron y se descartaron. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 100 mg (68% de rendimiento) de ácido 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 246 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 4-metil-4-(7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

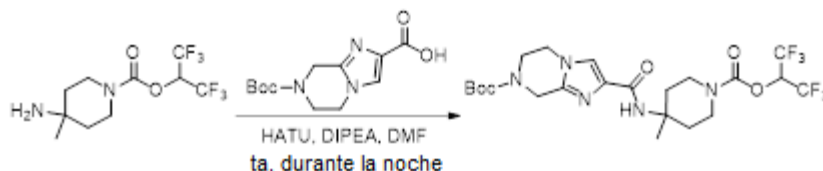


En un matraz se introdujeron ácido 7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (100 mg, 0,408 mmol, 1,00 equiv), HATU (155 mg, 0,408 mmol, 1,00 equiv), DIPEA (158 mg, 1,22 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (138 mg, 0,449 mmol, 1,10 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 135,5 mg (62% de rendimiento) de 4-metil-4-(7-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,48 (s, 1H), 6,89 (a, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,79 - 3,77 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,38 - 2,34 (m, 2H), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,53 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 536 [M+H]⁺.

Ejemplo 28: 4-Metil-4-(7-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

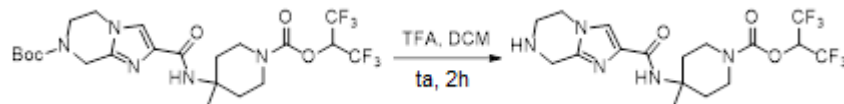


Paso 1: Síntesis de 2-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo



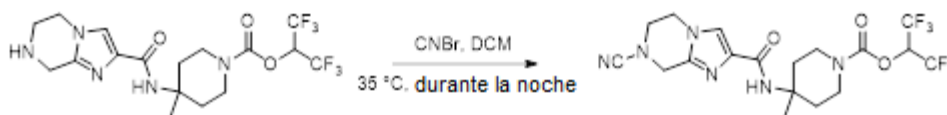
En un matraz se introdujeron ácido 7-((*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (500 mg, 1,87 mmol, 1,00 equiv, preparado tal como se describe en el Paso 6 del Ejemplo 22), HATU (712 mg, 1,87 mmol, 1,00 equiv), DIPEA (725 mg, 5,62 mmol, 3,00 equiv) y DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (577 mg, 1,87 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice para proporcionar 910 mg (87% de rendimiento) de 2-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo. LCMS (ESI, m/z): 558 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



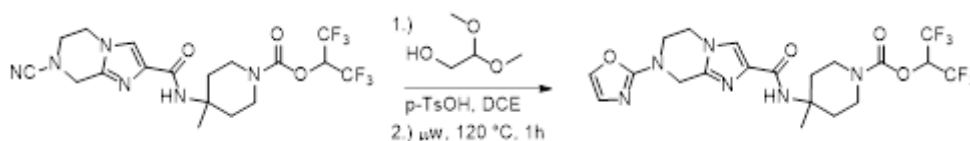
En un matraz se introdujeron 2-((1-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo (910 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv) y DCM (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) gota a gota a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La solución resultante se concentró a presión reducida, y el producto bruto se disolvió con DCM (20 ml). El valor del pH de la solución se ajustó a 8,0 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml), y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 610 mg (82% de rendimiento) de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, m/z): 458 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 4-(7-ciano-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



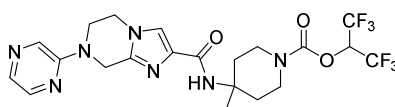
En un matraz se introdujeron 4-metil-4-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (610 mg, 1,33 mmol, 1,00 equiv), bromuro de cianógeno (424 mg, 4,00 mmol, 3,00 equiv) y DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 35 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 500 mg (78% de rendimiento) de 4-(7-ciano-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 4-metil-4-(7-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

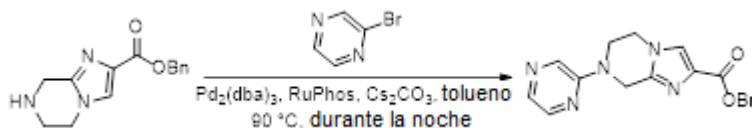


En un matraz se introdujeron 4-(7-ciano-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (160 mg, 0,332 mmol, 1,00 equiv), ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (171 mg, 0,996 mmol, 3,00 equiv) y DCE (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de la adición de 2,2-dimetoxietan-1-ol (352 mg, 3,32 mmol, 10,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) y agua (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido se disolvió con DCE (5 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 120 °C (microondas) y se desactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (120 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 28,0 mg (16% de rendimiento) de 4-metil-4-(7-(oxazol-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,46 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,90 - 6,89 (m, 2H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,20 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 4,00 (m, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 2H), 2,39 - 2,36 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 2H), 1,53 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 525 [M+H]⁺.

Ejemplo 29: 4-Metil-4-(7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

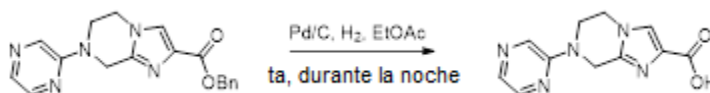


Paso 1: Síntesis de 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo



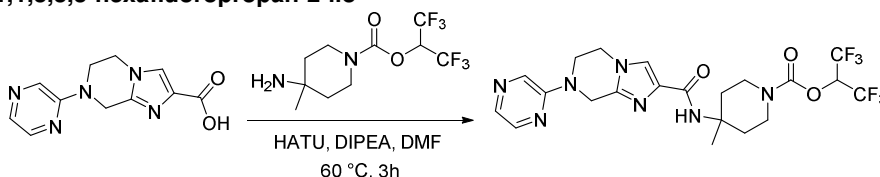
En un matraz se introdujeron 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (200 g, 0,778 mmol, 1,00 equiv), 2-bromopirazina (149 mg, 0,934 mmol, 1,20 equiv), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (35,6 mg, 0,0389 mmol, 0,05 equiv), dicitclohexil(2',6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina (72,7 mg, 0,156 mmol, 0,20 equiv), carbonato de cesio (761 mg, 2,34 mmol, 3,00 equiv) y tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 90 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 180 mg (69% de rendimiento) de 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo. LCMS (ESI, m/z): 336 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico



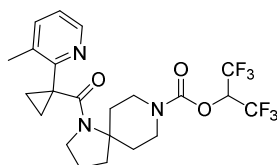
En un matraz se introdujeron 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxilato de bencilo (180 mg, 0,537 mmol, 1,00 equiv), paladio al 10% sobre carbón activado (180 ml) y EtOAc (10 ml). El contenido del matraz se sometió a una atmósfera de hidrógeno (3 atm). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y los sólidos se filtraron y se descartaron. La solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 105 mg (80% de rendimiento) de ácido 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 246 $[M+H]^+$.

Paso 3: Síntesis de 4-metil-4-(7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

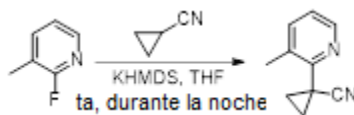


En un matraz se introdujeron ácido 7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (105 mg, 0,428 mmol, 1,00 equiv), HATU (163 mg, 0,428 mmol, 1,00 equiv), DIPEA (166 mg, 1,28 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (158 mg, 0,514 mmol, 1,20 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 60 °C y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 25,5 mg (11% de rendimiento) de 4-metil-4-(7-(pirazin-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ^1H RMN (400 MHz, Cloroformo- d) δ 8,26 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,91 (a, 1H), 5,80 - 5,75 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 3,93 - 3,86 (m, 2H), 3,41 - 3,31 (m, 2H), 2,40 - 2,37 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 2H), 1,54 (s, 3H). LCMS (ESI, m/z): 536 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30: 1-(1-(3-Metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

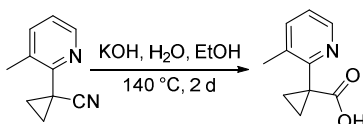


Paso 1: Síntesis de 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo



En un matraz se introdujeron ciclopropanocarbonitrilo (1,00 g, 14,9 mmol, 1,50 equiv) y THF (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1 M en THF, 12,0 ml, 12,0 mmol, 1,20 equiv) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de la adición de 2-fluoro-3-metilpiridina (1,11 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,510 g (32% de rendimiento) de 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo. LCMS (ESI, m/z): 159 $[M+H]^+$.

Paso 2: Síntesis de ácido 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico



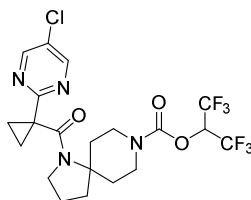
En un matraz se introdujeron 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (0,510 g, 3,22 mmol, 1,00 equiv), EtOH (10 ml), agua (5 ml) y KOH (5,42 g, 96,6 mmol, 30,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 140 °C y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con ACN (30 ml), y los sólidos se filtraron y se descartaron. La mezcla resultante se concentró a presión reducida para proporcionar 0,400 g (brutos) de ácido 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 178 $[M+H]^+$.

Paso 3: Síntesis de 1-(1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

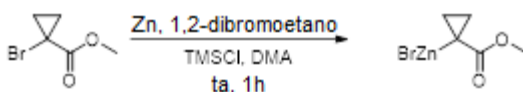


En un matraz se introdujeron ácido 1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv), HATU (644 mg, 1,69 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (437 mg, 3,38 mmol, 3,00 equiv), 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (415 mg, 1,24 mmol, 1,10 equiv) y DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 125,8 mg (16% de rendimiento) de 1-(1-(3-metilpiridin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ^1H RMN: (300 MHz, Cloroformo- d) δ 8,36 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,26 - 4,05 (m, 2H), 3,18 - 2,81 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,53 - 1,20 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 494 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31: 1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

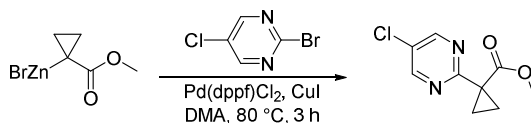


Paso 1: Síntesis de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc (II)



En un vial equipado con imán agitado y purgado con nitrógeno se introdujeron polvo de zinc (0,813 g, 12,7 mmol, 2,00 equiv) y DMA (10 ml). Se añadió lentamente 1,2-dibromoetano (0,236 g, 1,27 mmol, 0,20 equiv) seguido de clorotrimetilsilano (0,137 g, 1,27 mmol, 0,20 equiv). La reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente antes de añadir gota a gota 1-bromociclopropano-1-carboxilato de metilo (1,69 g, 9,44 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente para obtener una solución 0,80 M de bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc (II) que se utilizó en bruto.

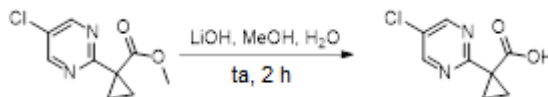
Paso 2: Síntesis de 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo



En un matraz se introdujeron 2-bromo-5-cloropirimidina (900 mg, 4,65 mmol, 1,00 equiv), bromuro de (1-(metoxycarbonil)ciclopropil)zinc (II) (8,70 ml, 0,80 M en DMA, 6,96 mmol, 1,50 equiv), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (335 mg, 0,460 mmol, 0,10 equiv), yoduro de cobre (I) (89,1 mg, 0,470 mmol, 0,10 equiv) y DMA (5 ml) en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C y se desactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 760 mg (77% de rendimiento) de 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo. LCMS (ESI, m/z): 213 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de ácido 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico



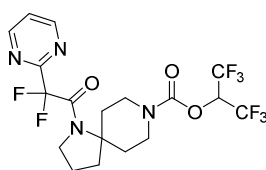
En un matraz se introdujeron 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (212 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), LiOH (72,0 mg, 3,00 mmol, 3,00 equiv), MeOH (3 ml) y agua (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 198 mg (brutos) de ácido 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 199 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de 1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

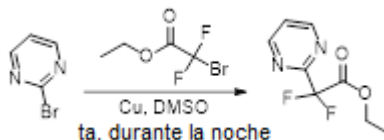


En un matraz se introdujeron ácido 1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxílico (59,4 mg, 0,300 mmol, 1,00 equiv), 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (100 mg, 0,300 mmol, 1,00 equiv), HATU (171 mg, 0,450 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (116 mg, 0,900 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 75,7 mg (49% de rendimiento) de 1-(1-(5-cloropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,57 (s, 2H), 5,89 - 5,69 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,46 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,09 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,40 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 515 [M+H]⁺.

Ejemplo 32: 1-(2,2-Difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

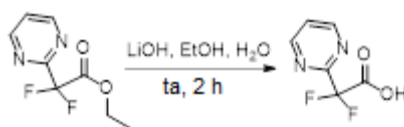


Paso 1: Síntesis de 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetato de etilo



En un matraz se introdujeron 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,56 g, 12,6 mmol, 2,00 equiv), cobre (1,62 g, 25,3 mmol, 4,00 equiv) y DMSO (10 ml). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de añadir 2-bromopirimidina (1,00 g, 6,29 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 0,550 g (43% de rendimiento) de 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetato de etilo. LCMS (ESI, m/z): 203 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acético



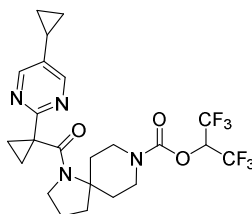
En un matraz se introdujeron 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetato de etilo (202 mg, 1,00 mmol, 1,00 equiv), hidróxido de litio (72,0 mg, 3,01 mmol, 3,00 equiv), EtOH (3 ml) y agua (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 174 mg (brutos) de ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acético. LCMS (ESI, m/z): 175 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de 1-(2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

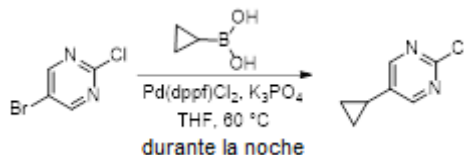


En un matraz se introdujeron ácido 2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acético (45,0 mg, 0,260 mmol, 1,00 equiv), 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (86,4 mg, 0,260 mmol, 1,00 equiv), HATU (147 mg, 0,390 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (100 mg, 0,770 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 10 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 61,4 mg (48% de rendimiento) de 1-(2,2-difluoro-2-(pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,89 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,48 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,83 - 5,65 (m, 1H), 4,31 - 4,08 (m, 2H), 3,73 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 4H), 2,15 - 1,82 (m, 4H), 1,58 - 1,35 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 491 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: 1-(1-(5-Ciclopropilpirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

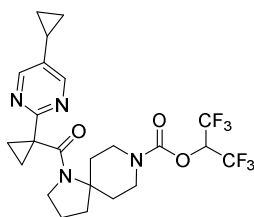


Paso 1: Síntesis de 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina



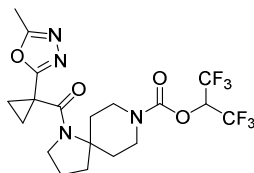
En un matraz se introdujeron 5-bromo-2-cloropirimidina (1,93 g, 9,98 mmol, 1,00 equiv), ácido ciclopropilborónico (947 mg, 11,0 mmol, 1,10 equiv), fosfato de potasio (6,36 g, 30,0 mmol, 3,00 equiv) y THF (30 ml). Se añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (1,46 g, 1,99 mmol, 0,200 equiv) en atmósfera de nitrógeno, y la solución resultante se agitó durante la noche a 60 °C y se desactivó con agua (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 500 mg (32% de rendimiento) de 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina. LCMS (ESI, m/z): 155 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 1-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

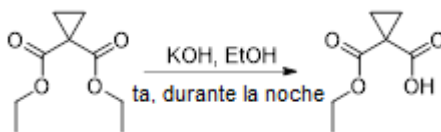


El compuesto del título se preparó tal como se describe en los Pasos 1-4 del Ejemplo 31, utilizando 1-bromociclopropano-1-carboxilato de metilo en el Paso 1 y 2-cloro-5-ciclopropilpirimidina en el Paso 2 para proporcionar 61,6 mg (32% de rendimiento) de 1-(1-(5-ciclopropilpirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,40 (s, 2H), 6,24 - 6,09 (m, 1H), 4,23 - 4,10 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 2H), 3,20 - 2,96 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 4H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H), 0,82 - 0,76 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 34: 1-(1-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

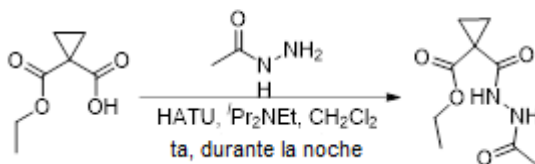


Paso 1: Síntesis de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico



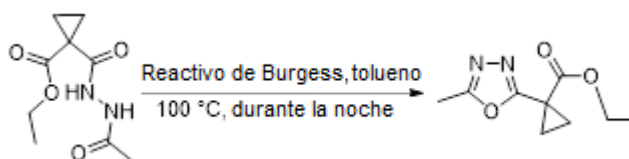
En un matraz se introdujeron ciclopropano-1,1-dicarboxilato de dietilo (10,0 g, 53,7 mmol, 1,00 equiv), KOH (3,00 g, 53,7 mmol, 1,00 equiv) y EtOH (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). El valor del pH de la capa acuosa se ajustó a 4 con HCl acuoso (1 M) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6,60 g (brutos) de ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 159 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 2: Síntesis de 1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo



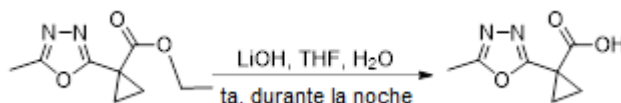
En un matraz se introdujeron ácido 1-(etoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (6,60 g, 40,0 mmol, 1,00 equiv), HATU (22,8 g, 60,0 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (15,5 g, 120 mmol, 3,00 equiv), acetohidrazida (2,96 g, 40,0 mmol, 1,00 equiv) y DCM (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (60 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante recristalización para proporcionar 4,77 g (brutos) de 1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo. LCMS (ESI, m/z): 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Paso 3: Síntesis de 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo



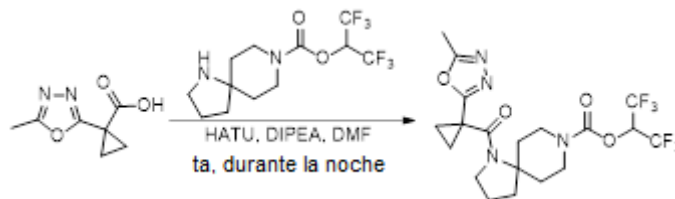
En un matraz se introdujeron 1-(2-acetilhidrazina-1-carbonil)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (3,00 g, 14,0 mmol, 1,00 equiv), reactivo de Burgess (10,0 g, 42,0 mmol, 3,00 equiv) y tolueno (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 100 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se desactivó con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2,80 g (brutos) de 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo. LCMS (ESI, m/z): 197 [M+H]⁺.

Paso 4: Síntesis de ácido 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxílico



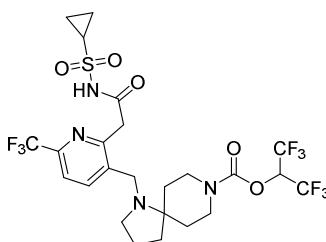
En un matraz se introdujeron 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxilato de etilo (1,20 g, 6,12 mmol, 1,00 equiv), LiOH (0,441 g, 18,4 mmol, 3,00 equiv), THF (10 ml) y agua (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 5 con HCl acuoso (1 M) y se concentró a presión reducida para proporcionar 1,40 g (brutos) de ácido 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 169 [M+H]⁺.

Paso 5: Síntesis de 1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

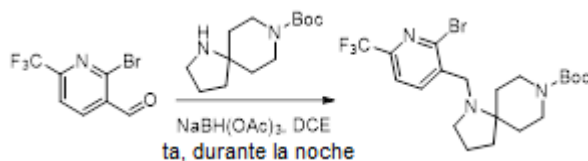


En un vial se introdujeron ácido 1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carboxílico (76,0 mg, 0,450 mmol, 1,00 equiv), 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (150 mg, 0,450 mmol, 1,00 equiv), HATU (256 mg, 0,675 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (174 mg, 1,35 mmol, 3,00 equiv) y DMF (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 27,5 mg (13% de rendimiento) de 1-(1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 4H), 1,48 - 1,30 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 485 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: 1-((2-(2-(Ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Paso 1: Síntesis de 1-((2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo

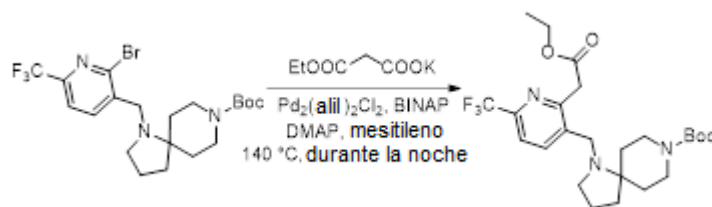


5

10

Un matraz se cargó con 2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-carbaldehído (1,00 g, 3,94 mmol, 1,00 equiv), 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo (1,23 g, 5,12 mmol, 1,30 equiv) y DCE (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro sódico (2,52 g, 11,9 mmol, 3,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 1,00 g (53% de rendimiento) de 1-((2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 478 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 1-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo



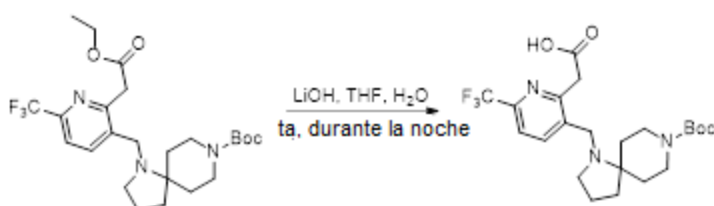
15

20

25

En un matraz se introdujeron 1-((2-bromo-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo (1000 mg, 2,09 mmol, 1,00 equiv), mesitileno (8 ml), propanodioato de 1-etilo y 3-potasio (1430 mg, 8,40 mmol, 4,00 equiv), dímero de cloruro de alilpaladio (77,0 mg, 0,0840 mmol, 0,04 equiv), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (392 mg, 0,630 mmol, 0,30 equiv) y DMAP (64,0 mg, 0,520 mmol, 0,25 equiv) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a 140 °C y se desactivó con agua (50 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 240 mg (24% de rendimiento) de 1-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 486 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de ácido 2-(3-((8-(*t*-butoxicarbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acético



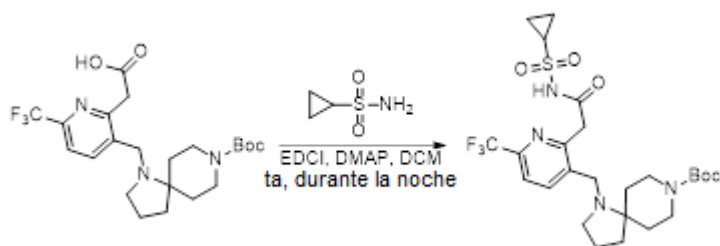
30

35

En un matraz se introdujeron 1-((2-(2-etoxi-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo (230 mg, 0,470 mmol, 1,00 equiv), LiOH (57,0 mg, 2,38 mmol, 5,00 equiv), THF (5 ml) y agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor del pH de la solución se ajustó a 5 con HCl acuoso (1 M). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 200 mg (92% de rendimiento) de ácido 2-(3-((8-(*t*-butoxicarbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acético. LCMS (ESI, *m/z*): 458 [M+H]⁺.

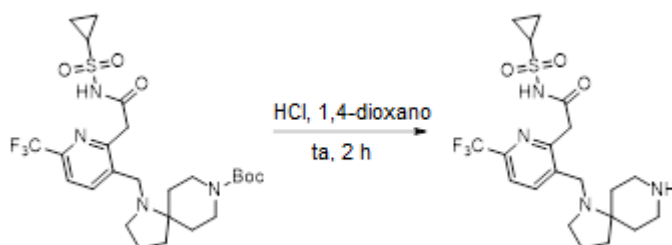
40

Paso 4: Síntesis de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo



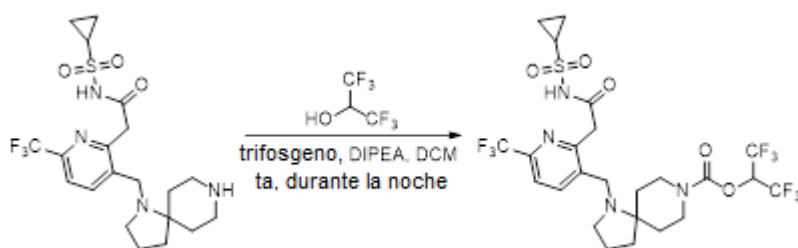
En un matraz se introdujeron ácido 2-(3-((8-(*t*-butoxicarbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)acético (200 mg, 0,440 mmol, 1,00 equiv), ciclopropanosulfonamida (106 mg, 0,870 mmol, 2,00 equiv), EDCI (252 mg, 1,31 mmol, 3,00 equiv), DMAP (107 mg, 0,880 mmol, 2,00 equiv) y DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 50 mg (20% de rendimiento) de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)methyl)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo. LCMS (ESI, *m/z*): 561 [M+H]⁺.

Paso 5: Síntesis de 2-(3-((1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilsulfonil)acetamida



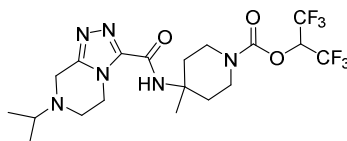
En un matraz se introdujeron 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)methyl)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de *t*-butilo (50,0 mg, 0,0900 mmol, 1,00 equiv), HCl concentrado (2 ml) y 1,4-dioxano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 41,0 mg (cuantitativos) de 2-(3-((1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilsulfonil)acetamida. LCMS (ESI, *m/z*): 461 [M+H]⁺.

Paso 6: Síntesis de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)methyl)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

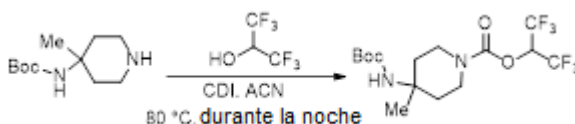


En un matraz de fondo redondo se introdujeron trifosgeno (13,0 mg, 0,040 mmol, 0,50 equiv), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (30,0 mg, 0,180 mmol, 2,00 equiv) y DCM (10 ml). Se añadió DIPEA (34,0 mg, 0,260 mmol, 3,00 equiv) gota a gota a 0 °C, y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente antes de la adición de 2-(3-((1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)methyl)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)-*N*-(ciclopropilsulfonil)acetamida (41,0 mg, 0,090 mmol, 1,00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 4,7 mg (8% de rendimiento) de 1-((2-(2-(ciclopropanosulfonamido)-2-oxoetil)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)methyl)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,72 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,78 - 7,76 (m, 1H), 6,13 - 6,12 (m, 1H), 4,24 - 4,68 (m, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,28 - 3,02 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 1H), 2,31 - 2,05 (m, 4H), 1,77 - 1,31 (m, 6H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 1,02 - 1,95 (m, 2H). LCMS (ESI, *m/z*): 655 [M+H]⁺.

Ejemplo 36: 4-(7-Isopropil-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

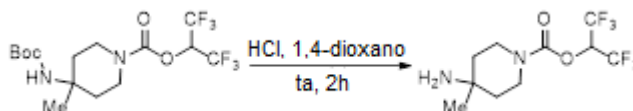


Paso 1: Síntesis de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



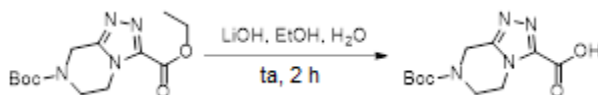
En un matraz se introdujeron *N*-(4-metilpiperidin-4-il)carbamato de *t*-butilo (8,00 g, 37,3 mmol, 1,00 equiv), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (75,4 g, 449 mmol, 12,0 equiv), *N,N*-carbonildiimidazol (9,08 g, 56,0 mmol, 1,50 equiv) y ACN (100 ml). La solución resultante se agitó durante 48 horas a 80 °C y se desactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice para proporcionar 11,4 g (75% de rendimiento) de 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 409 [M+H]⁺.

Paso 2: Síntesis de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



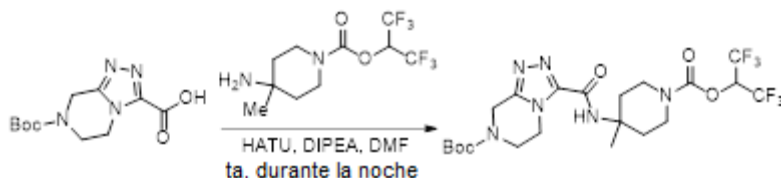
En un matraz se introdujeron 4-((*t*-butoxicarbonil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4,12 g, 10,1 mmol, 1,00 equiv), HCl concentrado (4 ml) y 1,4-dioxano (15 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión para proporcionar 3,11 g (cuantitativos) de 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, *m/z*): 309 [M+H]⁺.

Paso 3: Síntesis de ácido 7-((*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-3-carboxílico



En un matraz se introdujeron 5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-3,7(8H)-dicarboxilato de 7-((*t*-butilo) y 3-etilo (3,00 g, 10,1 mmol, 1,00 equiv), LiOH (1,21 g, 30,3 mmol, 3,00 equiv), EtOH (20 ml) y agua (2 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,70 g (brutos) de ácido 7-((*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-3-carboxílico. LCMS (ESI, *m/z*): 269 [M+H]⁺.

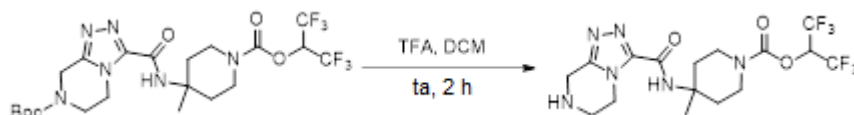
Paso 4: Síntesis de 3-((1-((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo



En un matraz se introdujeron ácido 7-((*t*-butoxicarbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pirazin-3-carboxílico (2,70 g, 10,1 mmol, 1,00 equiv), 4-amino-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3,11 g, 10,1 mmol, 1,00 equiv), HATU (5,76 g, 15,2 mmol, 1,50 equiv), DIPEA (5,21 g, 40,4 mmol, 4,00 equiv) y DMF (50 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se desactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice

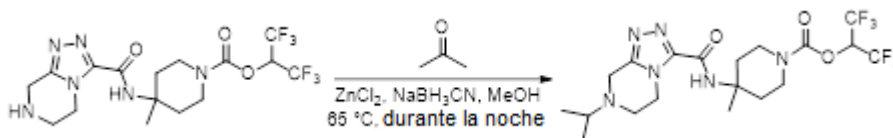
para proporcionar 4,33 g (77% de rendimiento) de 3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo. LCMS (ESI, m/z): 559 [M+H]⁺.

Paso 5: Síntesis de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



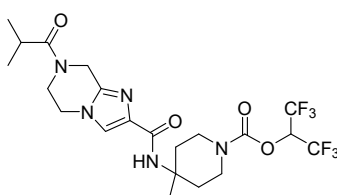
En un vial se introdujeron 3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-4-metilpiperidin-4-il)carbamoil)-5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-carboxilato de *t*-butilo (1,00 g, 1,79 mmol, 1,00 equiv), TFA (3 ml) y DCM (15 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,553 g (brutos) de 4-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. LCMS (ESI, m/z): 459 [M+H]⁺.

Paso 6: Síntesis de 4-(7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

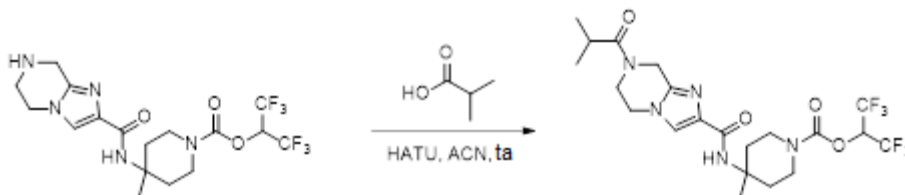


En un vial se introdujeron 4-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (100 mg, 0,218 mmol, 1,00 equiv), propan-2-ona (126 mg, 2,18 mmol, 10,00 equiv), clorozinc (44,5 mg, 0,327 mmol, 1,50 equiv), MeOH (15 ml) y cianoborohidruro de sodio (41,2 mg, 0,654 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 65 °C, se desactivó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 75,6 mg (69% de rendimiento) de 4-(7-isopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (300 MHz, MeOH-*d*₄) δ 6,22 - 6,01 (m, 1H), 4,35 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 3,51 - 3,32 (m, 2H), 3,09 - 2,90 (m, 3H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,15 (t, *J* = 6,5 Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 501 [M+H]⁺.

Ejemplo 37: Síntesis de 4-(7-isobutiril-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



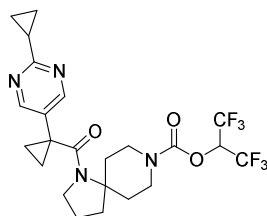
Paso 1: Síntesis de 4-(7-isobutiril-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



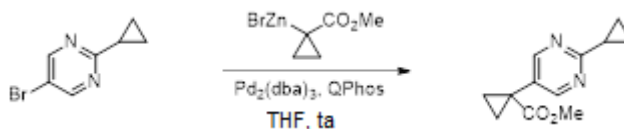
En un vial se introdujeron 4-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonilamino)piperidin-1-carboxilato de [2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo] (75 mg, 0,16 mmol, Ejemplo 28), ACN (0,75 ml) y HATU (71,7 mg, 0,19 mmol), antes de la adición de ácido 2-metilpropanoico (22,8 μl, 0,25 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,58 mmol) respectivamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 79 mg (91% de rendimiento) de 4-(7-isobutiril-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,74 (hept,

$J = 6,2$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-4,20 (m, 6H), 3,25-3,40 (m, 2H), 2,84 (hept, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,34 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 1,57-1,77 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). LCMS (ESI, m/z): 528 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38: 1-(1-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



Paso 1: Síntesis de 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo



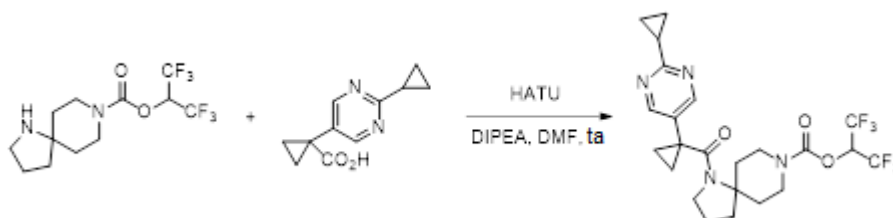
En un matraz se introdujo polvo de zinc (50 g) y HCl (100 ml, 0,1M). La suspensión se agitó durante 2-3 minutos, y los sólidos se filtraron y lavaron con agua (100 ml), EtOH (100 ml) y éter dietílico (100 ml). El polvo de zinc se secó al alto vacío a 110 °C durante 18h. A un matraz seco a la llama con un imán agitador se añadió zinc activado (380 mg, 5,90 mmol), seguido de THF (10,5 ml). Se añadió bromo (0,040 ml, 0,78 mmol) mediante una jeringa en una porción. A la solución resultante se añadió carboxilato de 1-bromociclopropano (2,1 ml, 19,5 mmol) mediante adición gota a gota. La mezcla se calentó hasta 55-62 °C (interna) durante 3,5 h. La solución resultante se enfrió hasta TA y los sólidos se dejaron asentarse. A un vial secado en estufa se añadió $Pd_2(dba)_3$ (45,9 mg, 0,050 mmol), QPhos (35,6 mg, 0,050 mmol) y 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (68,0 μ l, 2,51 mmol). En una atmósfera de nitrógeno, se añadió THF (11,5 ml), seguido de la adición gota a gota de bromo(1-metoxicarbonilciclopropil)zinc (18,5 ml, 3,7 mmol) en 5 minutos. La solución subsiguiente se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se desactivó con NH_4Cl ac. saturado (5 ml) y se diluyó posteriormente con NH_4Cl ac. (30 ml) y EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas se extrajeron (2 x 60 ml de EtOAc), se secaron con Na_2SO_4 , se decantaron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 511 mg (94 % de rendimiento) de 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo. 1H RMN [400 MHz, Cloroformo- d] δ 8,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 2H), 3,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 3H), 2,20-2,35 (m, 1H), 1,68 (t, $J = 2,5$ Hz, 3H), 0,82-1,39 (m, 6H). LCMS (ESI, m/z): 219 $[M+H]^+$.

Paso 2: Síntesis de ácido 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxílico



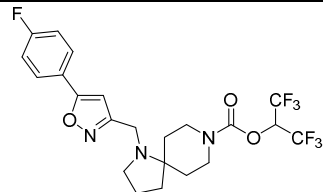
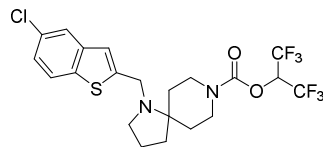
En un vial que contenía 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxilato de metilo (511 mg, 2,34 mmol) se introdujeron THF (7,0 ml) y LiOH acuoso 5M (2,4 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que la mezcla de reacción se diluyó con agua (3,0 ml) y EtOAc (3,0 ml). El pH de la capa orgánica se ajustó a 2 con HCl acuoso (1M). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se secaron con Na_2SO_4 , se decantaron y se concentraron para obtener 345 mg (brutos) de ácido 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carboxílico. LCMS (ESI, m/z): 205 $[M+H]^+$.

Paso 3: Síntesis de 1-(1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

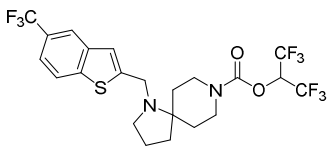
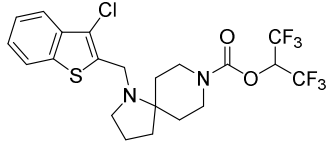
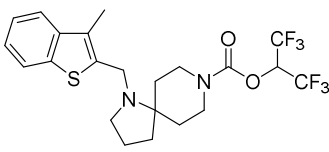
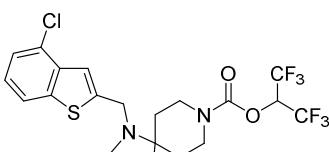
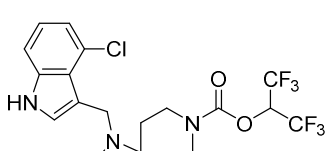
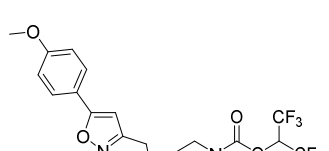


En un vial se introdujeron 1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (75 mg, 0,22 mmol), ácido 1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropanocarboxílico (50,4 mg, 0,25 mmol), HATU (102,3 mg, 0,27 mmol), DIPEA (0,10 ml, 0,57 mmol) y DMF (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La solución resultante se diluyó con DMF (2,0 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 71 mg (62 % de rendimiento) de 1-(1-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,37 (s, 2H), 5,82 - 5,67 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 2H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,12 - 2,84 (m, 4H), 2,29-2,17 (m, 1H), 1,98-1,70 (m, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,33 (t, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,23 - 1,00 (m, 6H). LCMS (ESI, *m/z*): 521 [M+H]⁺.

Ejemplos 39-229: Los Ejemplos 39-229 se prepararon mediante procedimientos similares a los descritos en los Ejemplos 1-38.

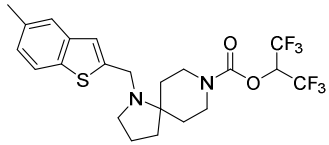
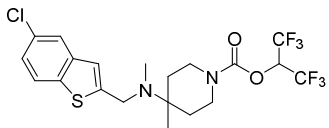
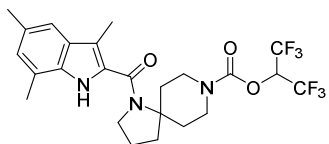
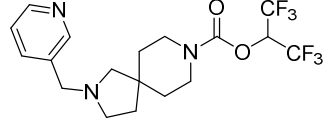
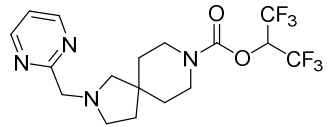
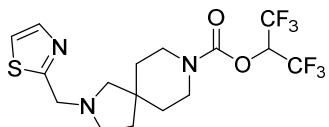
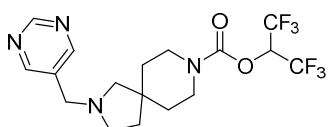
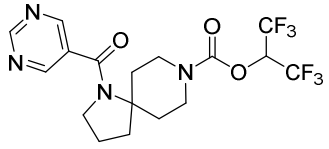
Ej	Nombre	Estructura	RMN (¹ H RMN, 300 MHz o 400 MHz, cloroformo- <i>d</i>)	MS [M+H] ⁺
39		1-((5-(4-Fluorofenil)isoxazol-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,76 - 5,62 (m, 1H), 4,23 - 4,07 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,01 - 2,81 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 6H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)	510
40		1-((5-(5-Chlorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,63 - 7,51 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,75 - 5,61 (m, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 2H), 2,82 - 2,63 (m, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 4H), 1,53 - 1,39 (m, 4H)	515

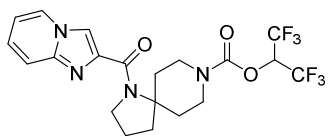
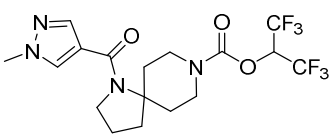
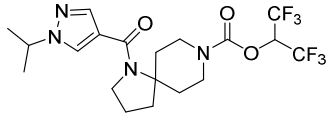
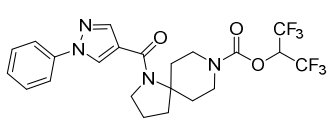
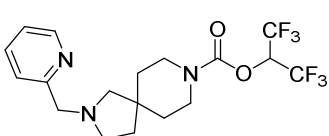
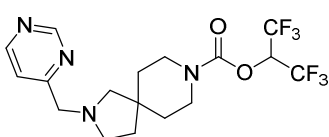
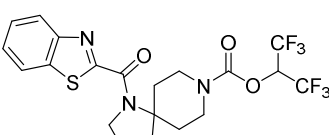
(continuación)

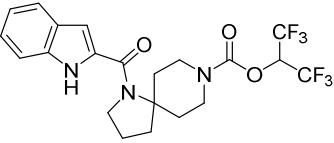
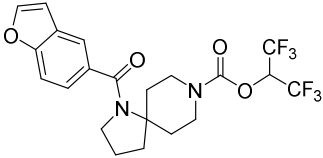
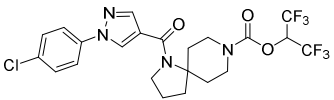
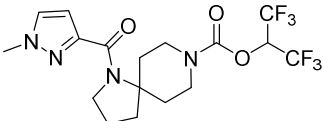
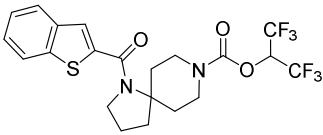
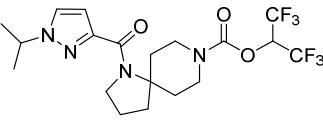
Ej	Nombre	Estructura	RMN (¹ H RMN, 300 MHz o 400 MHz, cloroformo-d)	MS [M+H] ⁺
41		1-((5-(Trifluorometil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,92 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,89 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,14 (t, J = 15,9 Hz, 2H), 3,83 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 3,01 - 2,82 (m, 2H), 2,80 - 2,65 (m, 2H), 1,87 - 1,68 (m, 4H), 1,71 - 1,55 (m, 2H)	549
42		1-((3-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,38 - 7,24 (m, 2H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,26 - 4,06 (m, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,01 - 2,70 (m, 4H), 1,85 - 1,58 (m, 6H), 1,50 - 1,40 (m, 2H)	515
43		1-((3-Metilbenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 5,84 - 5,75 (m, 1H), 4,33 - 4,19 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,92 - 2,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,93 - 1,70 (m, 6H), 1,70 - 1,46 (m, 2H)	495
44		1-((4-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,56 (s, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 2H), 7,13 - 7,07 (m, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 2H), 2,80 - 2,68 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 4H), 1,66 - 1,53 (m, 2H), 1,49 - 1,39 (m, 2H)	515
45		1-((4-Cloro-1H-indol-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,06 (s, 1H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 7,10 - 7,06 (m, 1H), 6,98 - 6,96 (m, 2H), 5,77 - 5,61 (m, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,01 - 2,65 (m, 4H), 1,91 - 1,64 (m, 6H), 1,53 - 1,32 (m, 2H)	498
46		1-((5-(4-Metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,80 - 7,69 (m, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,88 - 5,69 (m, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 2H), 3,92 - 3,85 (m, 3H), 3,81 - 3,65 (m, 2H), 3,11 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,75 (m, 2H), 2,00 - 1,80 (m, 4H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,54 (s, 2H)	522

47		1-((5-(4-Clorofenil)isoxazol-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,08 - 2,88 (m, 2H), 2,81 (dt, J = 6,8, 3,4 Hz, 2H), 1,94 - 1,66 (m, 6H), 1,57 - 1,43 (m, 2H)	526
48		1-((5-Cloro-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,20 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 5,74 - 5,61 (m, 1H), 4,24 - 4,03 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,03 - 2,84 (m, 2H), 2,68 - 2,49 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,83 - 1,60 (m, 6H), 1,50 - 1,39 (m, 2H)	511
49		1-((2-Cloro-6-metilquinolin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 5,70 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 4H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 2H)	524
50		4-Metil-4-(metil((3-metilbenzo[b]tiofen-2-il)metil)amino)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 5,79 - 5,65 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 4H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 3H), 1,99 - 1,84 (m, 2H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 1,02 - 0,92 (m, 3H)	483
51		2-((5-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,82 - 5,70 (m, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 4H), 2,81 - 2,67 (m, 2H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 1,75 - 1,70 (m, 2H), 1,68 - 1,54 (m, 4H)	515
52		1-((5-Fluoro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,45 (s, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,95 - 6,84 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,87 - 5,72 (m, 1H), 4,35 - 4,15 (m, 2H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 1,95 - 1,80 (m, 4H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 2H)	482
53		1-((7-Metoxi-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,59 (s, 1H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,07 - 6,94 (m, 1H), 6,69 - 6,57 (m, 1H), 6,37 - 6,25 (m, 1H), 5,84 - 5,71 (m, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,10 - 2,91 (m, 2H), 2,79 - 2,66 (m, 2H), 1,92 - 1,68 (m, 6H), 1,58 - 1,42 (m, 2H)	493

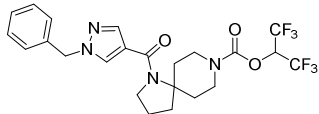
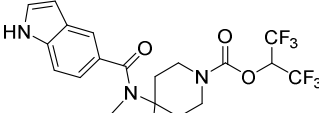
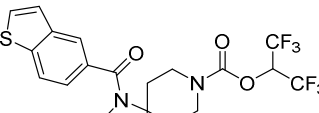
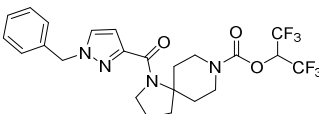
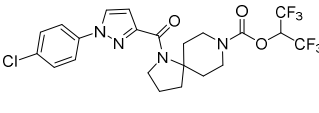
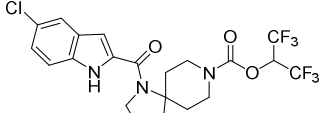
54		1-(Quinolin-2-ilmetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,07 - 7,92 (m, 2H), 7,78 - 7,68 (m, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,39 (m, 1H), 5,76 - 5,61 (m, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 2H), 2,76 - 2,61 (m, 2H), 1,87 - 1,54 (m, 6H), 1,54 - 1,42 (m, 2H)	476
55		1-((6-Cloroquinolin-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,93 - 7,86 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 2H), 5,74 - 5,61 (m, 1H), 4,24 - 4,08 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 2H), 1,86 - 1,63 (m, 6H), 1,52 - 1,38 (m, 2H)	510
56		1-((6-Fluoroquinolin-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,10 - 7,98 (m, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 1H), 7,53 - 7,39 (m, 2H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,13 - 2,93 (m, 2H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 1,98 - 1,71 (m, 6H), 1,64 - 1,47 (m, 2H)	494
57		1-((8-Cloroquinolin-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,18 - 8,08 (m, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 1H), 5,83 - 5,72 (m, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,12 - 2,92 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 6H), 1,60 - 1,49 (m, 2H)	510
58		1-((5-Fluoro-3-metil-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,15 (s, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 1H), 5,69 (pd, J = 6,2, 1,3 Hz, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,01 - 2,80 (m, 2H), 2,70 - 2,53 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84 - 1,58 (m, 6H), 1,49 - 1,34 (m, 2H)	
59		1-(6-Metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 5,75 - 5,60 (m, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,19 - 3,06 (m, 2H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,10 - 1,94 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,47 - 1,34 (m, 2H)	508
60		1-(6-Clorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,90 - 7,81 (m, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 1H), 5,85 - 5,70 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 4,33 - 4,12 (m, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 2H), 3,26 - 2,93 (m, 4H), 2,22 - 1,90 (m, 4H), 1,57 - 1,38 (m, 2H)	529

61		1-((5-Metilbenzo[b]tiofen-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,70 - 7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,85 - 5,72 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,10 - 2,92 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 4H), 1,77 - 1,67 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H)	495
62		4-(((5-Clorobenzo[b]tiofen-2-il)metil)(metil)amino)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,63 - 7,52 (m, 2H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,72 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 4H), 3,56 - 3,40 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,49 - 1,32 (m, 2H), 0,95 (s, 3H)	503
63		1-(3,5,7-Trimetil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,27 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,87 - 5,69 (m, 1H), 4,33 - 4,18 (m, 2H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,15 - 2,98 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 6H), 2,34 (s, 3H), 2,19 - 2,00 (m, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H)	520
64		2-(Piridin-3-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,30 - 8,72 (m, 2H), 7,55 - 7,80 (m, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 5,65 - 5,89 (m, 1H), 3,30 - 3,75 (m, 6H), 2,50 - 2,80 (m, 2H), 2,25 - 2,50 (m, 2H), 1,50 - 1,80 (m, 6H)	426
65		2-(Pirimidin-2-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,65 - 8,82 (m, 2H), 7,12 - 7,28 (m, 1H), 5,65 - 5,89 (m, 1H), 3,88 - 4,02 (s, 2H), 3,38 - 3,62 (m, 4H), 2,74 - 2,90 (m, 2H), 2,50 - 2,72 (m, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 2H), 1,65 - 1,72 (m, 4H)	427
66		2-(Tiazol-2-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,40 - 3,62 (m, 4H), 2,74 - 3,00 (m, 2H), 2,46 - 2,70 (m, 2H), 1,50 - 1,85 (m, 6H)	432
67		2-(Pirimidin-5-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,12 (s, 1H), 8,72 (s, 2H), 5,58 - 5,89 (m, 1H), 3,40 - 3,70 (m, 6H), 2,50 - 2,72 (m, 2H), 2,38 - 2,46 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,55 - 1,65 (m, 4H)	427
68		1-(Pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,25 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 5,73 - 5,80 (m, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,95 - 3,17 (m, 4H), 2,04 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,95 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	441

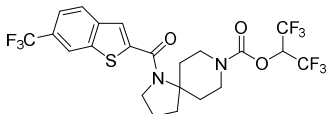
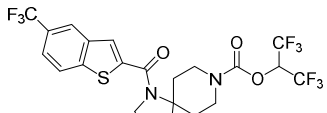
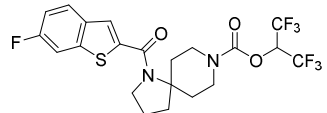
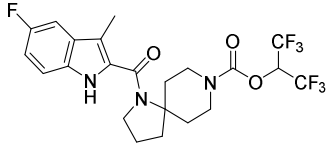
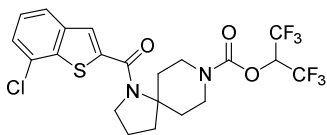
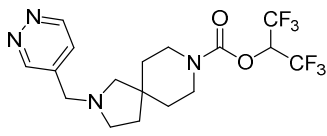
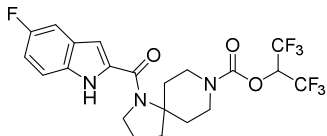
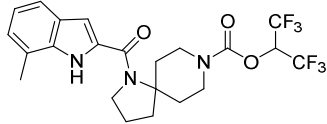
69		1-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 6,86 - 6,89 (m, 1H), 5,73 - 5,80 (m, 1H), 4,12 - 4,24 (m, 4H), 3,16 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 1,95 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	479
70		1-(1-Metil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,77 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,94 - 3,21 (m, 4H), 1,89 - 2,09 (m, 4H), 1,37 - 1,43 (m, 2H)	443
71		1-(1-Isopropil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,14 - 4,23 (m, 2H), 3,80 - 3,84 (m, 2H), 2,94 - 3,22 (m, 4H), 1,92 - 2,09 (m, 4H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,42 - 1,48 (m, 2H)	471
72		1-(1-Fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,84 - 3,88 (m, 2H), 2,95 - 3,22 (m, 4H), 1,93 - 2,15 (m, 4H), 1,44 - 1,50 (m, 2H)	505
73		2-(Piridin-2-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,43 - 8,60 (m, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 1H), 7,00 - 7,22 (m, 1H), 5,60 - 5,85 (m, 1H), 3,60 - 3,89 (m, 2H), 3,30 - 3,68 (m, 4H), 2,55 - 2,80 (m, 2H), 2,30 - 2,55 (m, 2H), 1,50 - 1,80 (m, 6H)	426
74		2-(Pirimidin-4-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,15 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,65 - 5,88 (m, 1H), 3,65 - 3,95 (m, 2H), 3,35 - 3,65 (m, 4H), 2,65 - 2,96 (m, 2H), 2,38 - 2,65 (m, 2H), 1,50 - 1,92 (m, 6H)	427
75		1-(Benzo[d]tiazol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 2H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,23 (m, 4H), 2,97 - 3,21 (m, 4H), 1,95 - 2,14 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	496

76		1-(1H-Indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,26 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,73 - 5,83 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 2H), 4,01 - 4,05 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 1,99 - 2,14 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	478
77		1-(Benzofuran-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,67 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 - 7,36 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,46 - 3,50 (m, 2H), 3,18 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 2,02 - 2,12 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,50 - 1,55 (m, 2H)	479
78		1-(1-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,29 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 5,70 - 5,83 (m, 1H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,83 - 3,87 (m, 2H), 2,95 - 3,21 (m, 4H), 1,93 - 2,12 (m, 4H), 1,44 - 1,50 (m, 2H)	539
79		1-(1-Metil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,15 - 4,22 (m, 2H), 3,96 - 4,01 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,95 - 3,09 (m, 2H), 1,84 - 2,06 (m, 4H), 1,41 - 1,55 (m, 2H)	443
80		1-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,79 - 7,86 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 2H), 5,73 - 5,79 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 1,99 - 2,13 (m, 2H), 1,93 - 1,98 (m, 2H), 1,45 - 1,55 (m, 2H)	495
81		1-(1-Isopropil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,44 - 4,53 (m, 1H), 4,14 - 4,22 (m, 2H), 4,00 - 4,04 (m, 2H), 3,16 - 3,25 (m, 2H), 2,95 - 3,09 (m, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,98 (m, 2H), 1,61 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,48 - 1,59 (m, 2H)	471

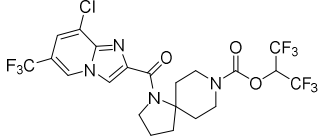
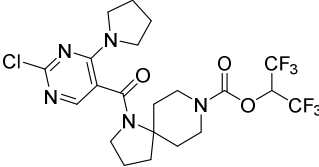
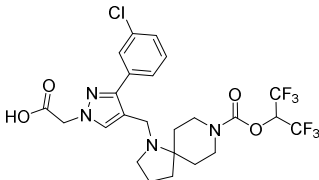
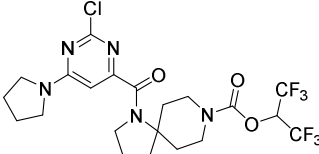
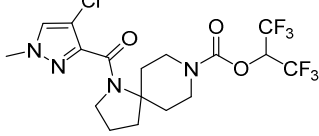
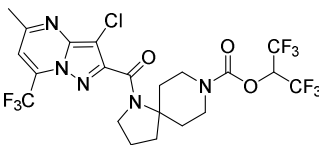
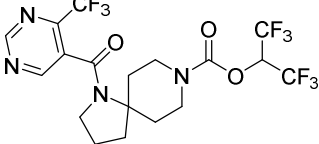
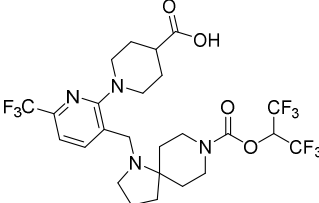
82		1-(1-Fenil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,70 (m, 2H), 7,44 - 7,50 (m, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 4,13 - 4,25 (m, 4H), 3,16 - 3,28 (m, 2H), 2,97 - 3,11 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 2H), 1,88 - 1,97 (m, 2H), 1,47 - 1,53 (m, 2H)	505
83		1-(Benzofuran-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,41 (m, 1H), 7,31 - 7,33 (m, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,15 - 3,21 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 1,94 - 2,13 (m, 4H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)	479
84		1-(Benzo[d]oxazol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 5,74 - 5,81 (m, 1H), 4,23 - 4,28 (m, 2H), 4,15 - 4,19 (m, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)	480
85		1-(Imidazo[1,2-a]piridin-6-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,64 (m, 2H), 7,23 - 7,26 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,27 (m, 2H), 3,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,96 - 3,20 (m, 4H), 2,02 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,46 - 1,53 (m, 2H)	479
86		1-(Benzo[d]tiazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,06 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 - 7,54 (m, 1H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 4,47 - 4,51 (m, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,10 (m, 2H), 2,02 - 2,14 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H)	496
87		1-(Benzo[d]oxazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,52 (m, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,12 (m, 2H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 1,80 - 1,89 (m, 2H), 1,50 - 1,56 (m, 2H)	480

88		1-(1-Bencil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,78 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 - 7,40 (m, 3H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,14 - 4,22 (m, 2H), 3,76 - 3,80 (m, 2H), 2,94 - 3,20 (m, 4H), 2,00 - 2,07 (m, 2H), 1,91 - 1,97 (m, 2H), 1,40 - 1,46 (m, 2H)	519
89		1-(1H-Indol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,87 - 7,89 (m, 2H), 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,39 (m, 2H), 5,74 - 5,80 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 2H), 3,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 2,97 - 3,09 (m, 2H), 2,00 - 2,12 (m, 2H), 1,81 - 1,85 (m, 2H), 1,51 - 1,55 (m, 2H)	478
90		1-(Benzo[b]tiofeno-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99 - 7,26 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,73 - 5,82 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 2H), 3,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 1,98 - 2,10 (m, 2H), 1,81 - 1,93 (m, 2H), 1,63 - 1,79 (m, 2H)	495
91		1-(1-Bencil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,32 - 7,38 (m, 4H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 6,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,81 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,16 - 4,24 (m, 2H), 3,99 - 4,04 (m, 2H), 3,15 - 3,20 (m, 2H), 2,96 - 3,11 (m, 2H), 1,99 - 2,06 (m, 2H), 1,84 - 1,93 (m, 2H), 1,47 - 1,51 (m, 2H)	519
92		1-(1-(4-Clorofenil)-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 2H), 7,42 - 7,47 (m, 2H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 4,11 - 4,13 (m, 2H), 3,16 - 3,26 (m, 2H), 2,98 - 3,12 (m, 2H), 2,03 - 2,09 (m, 2H), 1,90 - 1,98 (m, 2H), 1,47 - 1,54 (m, 2H)	539
93		1-(5-Cloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,50 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,15 - 7,30 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,62 - 5,90 (m, 1H), 4,15 - 4,21 (m, 2H), 3,85 - 4,12 (m, 2H), 2,92 - 3,30 (m, 4H), 1,90 - 2,20 (m, 4H), 1,42 - 1,52 (m, 2H)	512

94		1-(3-Metilbenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,80 - 7,90 (m, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 1H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 5,70 - 5,86 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,12 - 3,28 (m, 2H), 2,92 - 3,12 (m, 2H), 2,35 - 2,45 (s, 3H), 2,00 - 2,18 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,40 - 1,62 (m, 2H)	509
95		1-(5-Clorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,70 - 7,80 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,30 - 7,39 (m, 1H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 2H), 3,11 - 3,25 (m, 2H), 2,95 - 3,10 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 1,88 - 2,01 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	529
96		1-(7-Fluorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,30 - 7,40 (m, 1H), 7,00 - 7,15 (m, 1H), 5,68 - 5,85 (m, 1H), 4,12 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 2H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 2,92 - 3,10 (m, 2H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	513
97		1-(3-Clorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,72 - 8,00 (m, 2H), 7,40 - 7,65 (m, 2H), 5,60 - 6,00 (m, 1H), 4,00 - 4,38 (m, 2H), 3,40 - 3,70 (m, 2H), 2,82 - 3,35 (m, 4H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 1,50 - 1,65 (m, 2H)	529
98		1-(7-(Trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,85 - 8,10 (m, 1H), 7,58 - 7,85 (m, 2H), 7,35 - 7,55 (m, 1H), 5,60 - 5,92 (m, 1H), 4,10 - 4,32 (m, 2H), 3,80 - 4,05 (m, 2H), 2,85 - 3,40 (m, 4H), 1,90 - 2,30 (m, 4H), 1,45 - 1,58 (m, 2H)	563
99		1-(5-Fluorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,70 - 7,90 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,05 - 7,22 (m, 1H), 5,50 - 6,00 (m, 1H), 4,05 - 4,40 (m, 2H), 3,70 - 4,05 (m, 2H), 2,82 - 3,38 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,40 - 1,58 (m, 2H)	513
100		1-(5-(Trifluorometil)-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,40 - 7,59 (m, 2H), 6,80 - 7,00 (m, 1H), 5,65 - 5,95 (m, 1H), 4,10 - 4,40 (m, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 2,95 - 3,35 (m, 4H), 1,90 - 2,22 (m, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 2H)	546

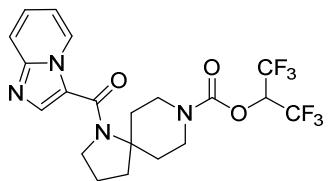
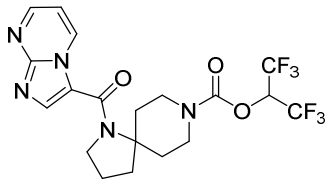
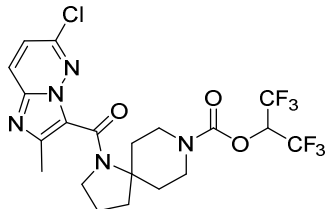
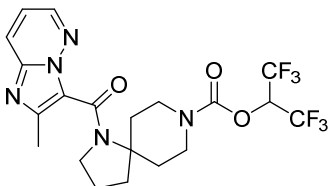
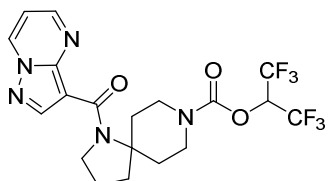
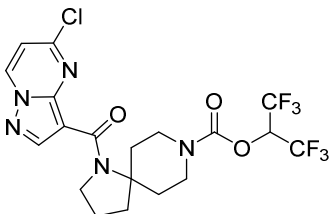
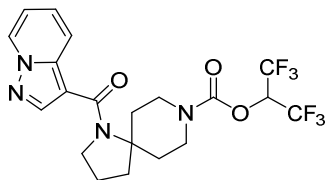
101		1-(6-(Trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,15 (s, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 1H), 7,52 - 7,70 (m, 2H), 5,65 - 5,88 (m, 1H), 4,13 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 2H), 2,92 - 3,25 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,40 - 1,52 (m, 2H)	563
102		1-(5-(Trifluorometil)benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,10 (s, 1H), 7,80 - 8,00 (m, 1H), 7,55 - 7,70 (m, 2H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,10 - 4,33 (m, 2H), 3,85 - 4,00 (m, 2H), 2,90 - 3,30 (m, 4H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,05 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	563
103		1-(6-Fluorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,70 - 7,80 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,05 - 7,20 (m, 1H), 5,62 - 5,90 (m, 1H), 4,10 - 4,30 (m, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 2H), 2,88 - 3,30 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,88 - 2,03 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	512
104		1-(5-Fluoro-3-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,60 (s, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 6,85 - 7,00 (m, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 4,08 - 4,30 (m, 2H), 3,45 - 3,68 (m, 2H), 2,90 - 3,30 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,00 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	510
105		1-(7-Clorobenzo[b]tiofeno-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,70 - 7,75 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 - 7,45 (m, 2H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 4,12 - 4,30 (m, 2H), 3,85 - 3,98 (m, 2H), 2,92 - 3,28 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 2H), 1,90 - 2,03 (m, 2H), 1,45 - 1,57 (m, 2H)	529
106		2-(Piridazin-4-ilmetil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,12 - 9,58 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 5,68 - 5,81 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 2H), 3,38 - 3,49 (m, 2H), 2,57 - 2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,63 - 1,80 (m, 6H)	427
107		1-(5-Fluoro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,48 (s, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 6,94 - 7,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,68 - 5,90 (m, 1H), 4,13 - 4,31 (m, 2H), 3,89 - 4,12 (m, 2H), 2,90 - 3,24 (m, 4H), 1,90 - 2,24 (m, 4H), 1,40 - 1,52 (m, 2H)	496
108		1-(7-Metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,22 (s, 1H), 7,38 - 7,60 (m, 1H), 6,94 - 7,18 (m, 2H), 6,78 - 6,94 (m, 1H), 5,61 - 5,92 (m, 1H), 4,15 - 4,28 (m, 2H), 3,80 - 4,12 (m, 2H), 2,89 - 3,35 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,86 - 2,20 (m, 4H), 1,43 - 1,58 (m, 2H)	492

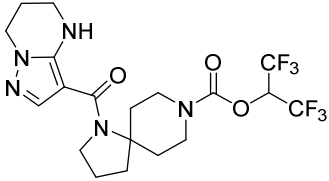
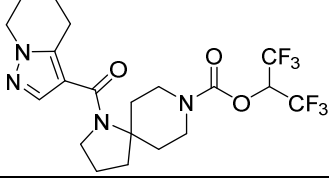
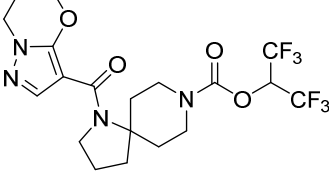
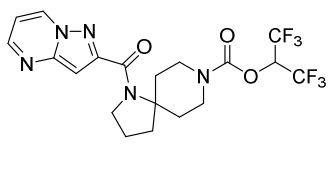
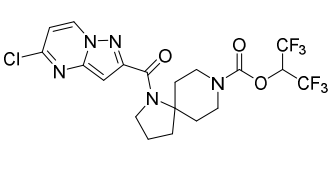
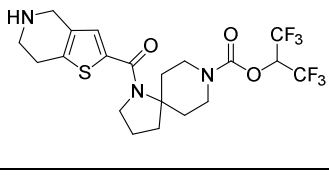
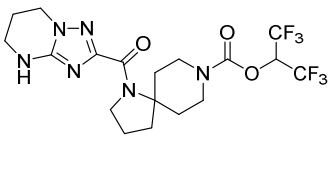
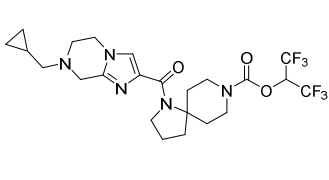
109		1-(5-Cloro-3-metil-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,55 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 5,68 - 5,89 (m, 1H), 4,00 - 4,42 (m, 2H), 3,50 - 3,72 (m, 2H), 2,90 - 3,25 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,98 - 2,18 (m, 2H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 1,42 - 1,58 (m, 2H)	526
110		1-((5,7-Dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,54 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,64 - 5,88 (m, 1H), 4,13 - 4,39 (m, 2H), 3,52 - 4,02 (m, 2H), 2,89 - 3,13 (m, 2H), 2,53 - 2,87 (m, 2H), 1,50 - 1,89 (m, 8H)	532
111		1-(5,6-Dicloro-1H-indol-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,37 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,65 - 5,90 (m, 1H), 4,10 - 4,41 (m, 2H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 2,92 - 3,21 (m, 4H), 1,95 - 2,20 (m, 4H), 1,40 - 1,550 (m, 2H)	546
112		1-((5,6-Dicloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,55 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,60 - 5,78 (m, 1H), 4,10 - 4,38 (m, 2H), 3,60 - 3,98 (m, 2H), 2,90 - 3,20 (m, 2H), 2,70 - 2,85 (m, 2H), 1,80 - 2,00 (m, 4H), 1,69 - 1,79 (m, 2H), 1,42 - 1,60 (m, 2H)	531
113		Ácido 3-(4-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzoico	δ 8,30 (s, 1H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,68 - 5,76 (m, 1H), 4,49 - 4,60 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,43 - 3,44 (m, 4H), 2,90 - 2,93 (m, 2H), 2,75 - 2,78 (m, 2H), 1,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,52 - 1,54 (m, 10H)	577
114		Ácido 3-(4-((8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-1-isopropil-1H-pirazol-3-il)benzoico	(Metanol- d_4) δ 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,12 - 6,21 (m, 1H), 4,53 - 4,71 (m, 1H), 4,18 - 4,20 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,00 - 3,17 (m, 4H), 2,03 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,97 (m, 4H), 1,64 - 1,68 (m, 2H), 1,55 (d, J = 6,6 Hz, 6H)	577
115		1-((8-Cloro-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,77 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 2H), 4,03 - 3,69 (m, 2H), 3,10 - 2,79 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,97 - 1,64 (m, 6H), 1,58 - 1,40 (m, 2H)	513

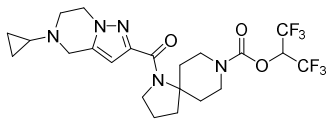
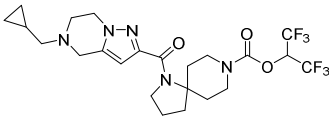
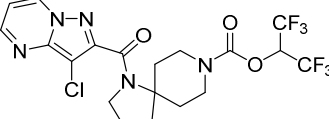
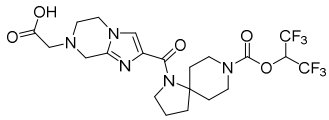
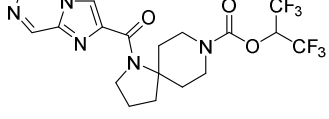
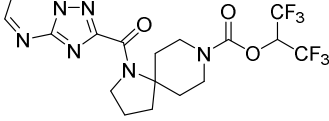
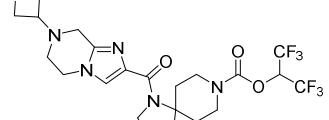
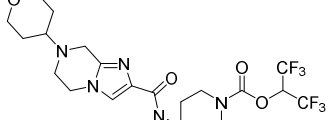
116		1-(8-Cloro-6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,5 - 8,45 (m, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 1H), 5,82 - 5,71 (m, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 4H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 2,12 - 1,89 (m, 4H), 1,56 - 1,46 (m, 2H),	581
117		1-(2-Cloro-4-(pirrolidin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,45 (s, 1H), 5,74 - 5,67 (m, 1H), 4,33 - 4,06 (m, 2H), 3,77 - 3,52 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,14 - 2,90 (m, 4H), 2,11 - 1,91 (m, 6H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 2H)	544
118		Ácido 2-(3-(3-clorofenil)-4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)acético	(Metanol- d_4) δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 - 7,54 (m, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 2H), 6,11 - 6,20 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,18 - 4,23 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,02 - 3,17 (m, 4H), 2,10 - 2,12 (m, 2H), 1,93 - 1,95 (m, 4H), 1,71 - 1,74 (m, 2H)	583
119		1-(2-Cloro-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,47 (s, 1H), 5,82-5,69 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 2H), 3,77-3,58 (m, 4H), 3,44-3,31 (m, 2H), 3,18 - 2,85 (m, 4H), 2,18 - 1,77 (m, 8H), 1,58-1,46 (m, 2H)	544
120		1-(4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,29 (s, 1H), 5,75 - 5,61 (m, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,48 - 1,37 (m, 2H)	477
121		1-(3-Cloro-5-metil-7-(trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,13 (s, 1H), 5,85 - 5,69 (m, 1H), 4,38 - 4,09 (m, 2H), 3,73 - 3,54 (m, 2H), 3,31 - 2,93 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,23 - 2,01 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 2H), 1,65 - 1,48 (m, 2H)	596
122		1-(4-(Trifluorometil)pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,38 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 5,84 - 5,68 (m, 1H), 4,34 - 4,15 (m, 2H), 3,30 - 2,87 (m, 6H), 2,20 - 2,01 (m, 2H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 2H)	509
123		Ácido 1-(3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-il)metil)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico	(Metanol- d_4) δ 8,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,12 - 6,18 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,48 - 3,52 (m, 2H), 3,03 - 3,32 (m, 2H), 2,89 - 2,93 (m, 2H), 2,70 - 2,73 (m, 2H), 2,48 - 2,55 (m, 1H), 1,74 - 2,05 (m, 10H), 1,57 - 1,61 (m, 2H)	621

124		Ácido 1-(3-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-il)metil)piridin-2-il)piperidin-4-carboxílico	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,18 - 8,20 (m, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 1H), 7,07 - 7,11 (m, 1H), 6,12 - 6,21 (m, 1H), 4,20 - 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,34 - 3,37 (m, 2H), 3,08 - 3,32 (m, 2H), 2,84 - 2,92 (m, 4H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 2,01 - 2,06 (m, 4H), 1,80 - 2,00 (m, 6H), 1,62 - 1,67 (m, 2H)	553
125		1-(3-Cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,85 - 5,66 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,21 - 2,92 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,14 - 2,97 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,42 (m, 2H)	491
126		1-(3-Cloro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,60 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,29 - 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69 - 3,58 (m, 2H), 3,26 - 2,89 (m, 4H), 2,17 - 1,79 (m, 4H), 1,54 - 1,38 (m, 2H)	477
127		1-(4-Metilpirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,10 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 2H), 3,35 - 2,91 (m, 6H), 2,53 (s, 3H), 2,20 - 1,99 (m, 2H), 1,89 (p, J = 6,8 Hz, 2H), 1,62 - 1,46 (m, 2H)	455
128		1-(2,4-Dimetiloxazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,83 - 5,66 (m, 1H), 4,28 - 4,09 (m, 2H), 3,87 - 3,75 (m, 2H), 3,21 - 2,90 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 - 1,83 (m, 4H), 1,54 - 1,37 (m, 2H)	458
129		1-(2,5-Dimetiloxazol-4-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,25 - 4,11 (m, 2H), 3,96 - 3,82 (m, 2H), 3,20 - 2,92 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24 - 1,78 (m, 4H), 1,50 - 1,39 (m, 2H)	458
130		1-(4-Metiloxazol-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,77 (s, 1H), 5,86 - 5,66 (m, 1H), 4,31 - 4,07 (m, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,23 - 2,84 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,18 - 1,84 (m, 4H), 1,56 - 1,39 (m, 2H)	444
131		1-(4-Cloro-1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,82 - 5,68 (m, 1H), 4,27 - 4,12 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 - 3,63 (m, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 2H), 3,09 - 2,92 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 - 1,93 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 2H)	491
132		1-((2-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)tiazol-5-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,94 (s, 1H), 5,81 - 5,68 (m, 1H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,51 - 3,31 (m, 4H), 3,05 - 2,87 (m, 2H), 2,83 - 2,63 (m, 6H), 1,91 - 1,56 (m, 7H), 1,53 - 1,33 (m, 2H), 0,56 - 0,36 (m, 4H)	556

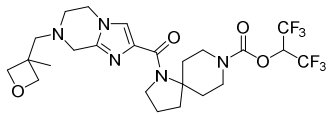
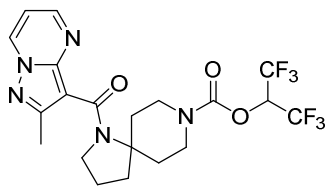
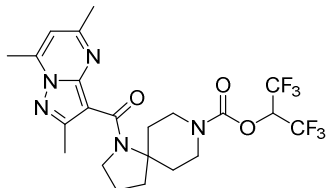
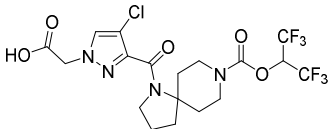
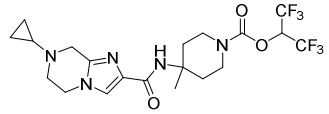
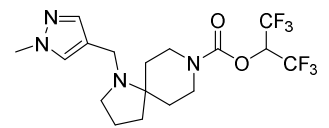
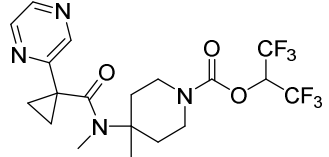
133		1-((4-Cloro-1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,28 (s, 1H), 5,82 - 5,69 (m, 1H), 4,32 - 4,09 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,09 - 2,74 (m, 4H), 1,88 - 1,72 (m, 6H), 1,55 - 1,42 (m, 2H)	463
134		1-(2-Metilimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,34 - 8,26 (m, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 1H), 5,84 - 5,68 (m, 1H), 4,33 - 4,14 (m, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,33 - 2,95 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,20 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,84 (m, 3H), 1,59 - 1,48 (m, 3H)	493
135		1-(4-Morfolinopirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,12 - 6,22 (m, 1H), 4,16 - 4,22 (m, 2H), 3,75 - 3,78 (m, 4H), 3,69 (s, 4H), 3,48 - 3,59 (m, 2H), 3,05 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,11 - 2,22 (m, 2H), 1,91 - 1,96 (m, 2H), 1,60 (s, 2H)	526
136		1-(4-(4-Metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	Metanol- <i>d</i> ₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,14 - 6,21 (m, 1H), 4,16 - 4,22 (m, 2H), 3,60 - 3,85 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,90 - 3,20 (m, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 2,30 (m, 2H), 1,90 - 1,96 (m, 2H), 1,60 (s, 2H)	539
137		1-(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,23 (s, 1H), 5,77 - 5,65 (m, 1H), 4,30 - 4,08 (m, 5H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,25 - 3,16 (m, 2H), 3,14 - 2,89 (m, 4H), 2,36 - 2,11 (m, 2H), 2,10 - 1,82 (m, 4H), 1,47 - 1,35 (m, 2H)	484
138		1-((2-Metoxitiazol-5-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,89 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,08 - 2,84 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 2H), 1,87 - 1,54 (m, 6H), 1,50 - 1,38 (m, 2H)	462
139		1-(2-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,84 - 5,67 (m, 1H), 4,33 - 4,03 (m, 3H), 3,75 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 3,14 - 2,81 (m, 6H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,75 (m, 7H), 1,56 - 1,39 (m, 2H)	551

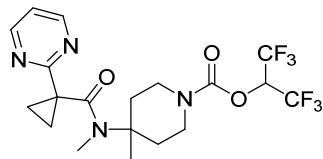
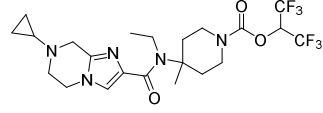
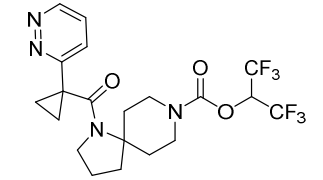
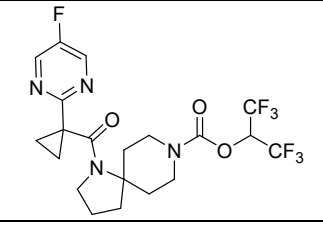
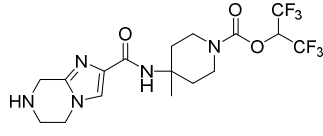
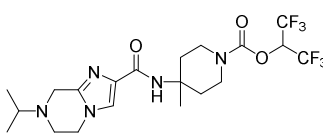
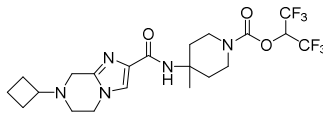
140		1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,33 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 5,85 - 5,70 (m, 1H), 4,32 - 4,15 (m, 2H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 3,31 - 3,16 (m, 2H), 3,13 - 2,95 (m, 2H), 2,19 - 1,92 (m, 4H), 1,58 - 1,45 (m, 2H)	479
141		1-(Imidazo[1,2-a]pirimidin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,77 - 9,69 (m, 1H), 8,74 - 8,66 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 5,85 - 5,70 (m, 1H), 4,38 - 4,12 (m, 2H), 3,96 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,30 - 2,91 (m, 4H), 2,24 - 1,91 (m, 5H), 1,63 - 1,38 (m, 3H)	480
142		1-(6-Cloro-2-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,82 - 5,70 (m, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 2H), 3,41 (s a, 2H), 3,27 - 2,94 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,23 - 2,02 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,68 - 1,52 (m, 2H)	528
143		1-(2-Metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,47 - 8,36 (m, 1H), 8,09 - 7,99 (m, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 1H), 5,83 - 5,70 (m, 1H), 4,34 - 4,16 (m, 2H), 3,43 (s a, 2H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,14 - 2,93 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 1,95 - 1,81 (m, 2H), 1,68 - 1,53 (m, 2H)	494
144		1-(Pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,79 - 8,55 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 3,90 - 3,73 (m, 2H), 3,34 - 3,17 (m, 2H), 3,15 - 3,04 (m, 2H), 2,19 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,68 - 1,48 (m, 4H)	480
145		1-(5-Cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,29 - 4,13 (m, 2H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,28 - 2,94 (m, 4H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 2H)	514
146		1-(Pirazolo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,51 - 8,44 (m, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,35 - 3,18 (m, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 2H), 2,18 - 1,87 (m, 4H), 1,57 - 1,43 (m, 2H)	479

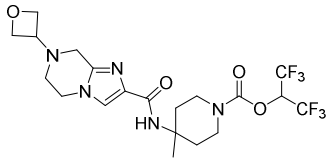
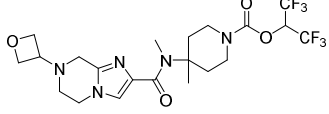
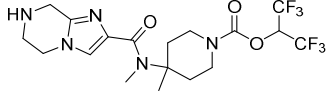
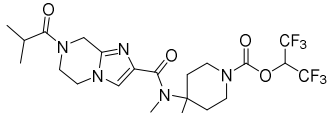
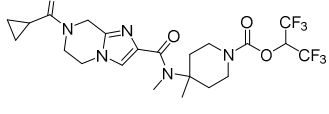
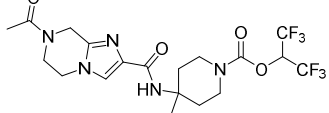
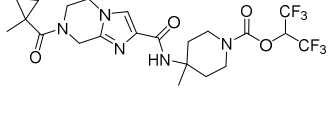
147		1-(4,5,6,7-Tetrahydropirazo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,46 (s, 1H), 6,72 (s a, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,23 - 4,04 (m, 4H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,20 - 2,92 (m, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 4H), 1,49 - 1,36 (m, 2H)	484
148		1-(4,5,6,7-Tetrahydropirazo[1,5-a]piridin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,59 (s, 1H), 5,81 - 5,68 (m, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 4H), 3,76 - 3,71 (m, 2H), 3,24 - 2,92 (m, 6H), 2,12 - 1,79 (m, 8H), 1,52 - 1,36 (m, 2H)	483
149		1-(6,7-Dihidro-5H-pirazo[5,1-b][1,3]oxazin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,52 (s, 1H), 5,81 - 5,67 (m, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,05 (m, 4H), 3,84 - 3,61 (m, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 3,08 - 2,90 (m, 2H), 2,32 - 2,20 (m, 2H), 2,10 - 1,82 (m, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 2H)	485
150		1-(Pirazo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,72 - 8,68 (m, 1H), 8,65 - 8,60 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,95 - 6,91 (m, 1H), 5,85 - 5,70 (m, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 2H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,33 - 3,18 (m, 2H), 3,14 - 2,94 (m, 2H), 2,18 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 2H)	480
151		1-(5-Cloropirazo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,86 - 5,69 (m, 1H), 4,32 - 4,10 (m, 2H), 3,86 - 3,69 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 2,18 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 2H)	514
152		1-(4,5,6,7-Tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,11 (s, 1H), 5,83 - 5,68 (m, 1H), 4,27 - 4,10 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 3,20 - 2,91 (m, 7H), 2,13 - 1,88 (m, 4H), 1,51 - 1,38 (m, 2H)	500
153		1-(4,5,6,7-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,82 - 5,68 (m, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 4H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 2H), 3,41 - 3,15 (m, 2H), 3,14 - 2,89 (m, 4H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 1,78 (m, 4H), 1,50 - 1,40 (m, 2H)	485
154		1-(7-(Ciclopropilmetil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,40 (s, 1H), 5,82 - 5,69 (m, 1H), 4,27 - 3,81 (m, 8H), 3,23 - 2,91 (m, 6H), 2,73 - 2,45 (m, 2H), 2,07 - 1,79 (m, 5H), 1,51 - 1,38 (m, 2H), 1,11 - 0,92 (m, 1H), 0,73 - 0,54 (m, 2H), 0,33 - 0,16 (m, 2H)	538

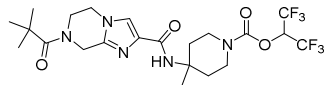
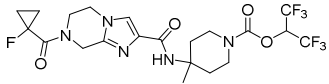
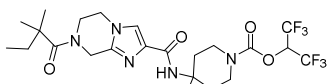
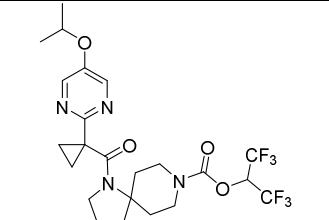
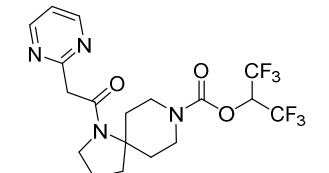
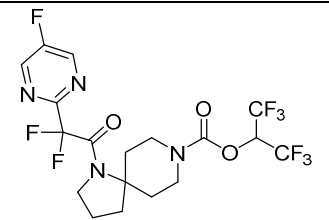
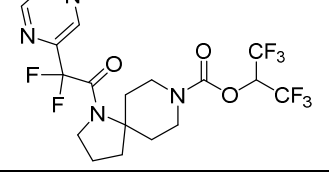
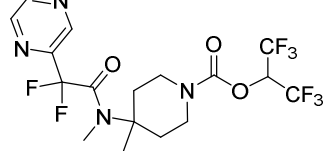
155		1-(5-(Ciclopropil)-4,5,6,7-tetrahidropirazo[1,5-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,42 (s, 1H), 5,85 - 5,65 (m, 1H), 4,30 - 3,80 (m, 6H), 3,27 - 2,88 (m, 5H), 2,12 - 1,77 (m, 5H), 1,69 - 1,35 (m, 5H), 0,60 (s, 4H)	524
156		1-(5-(Ciclopropilmetil)-4,5,6,7-tetrahidropirazo[1,5-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,41 (s, 1H), 5,81 - 5,75 (m, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 4H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,27 - 2,88 (m, 6H), 2,50 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,10 - 1,80 (m, 4H), 1,51 - 1,39 (m, 2H), 1,02 - 0,87 (m, 1H), 0,67 - 0,56 (m, 2H), 0,25 - 0,15 (m, 2H)	538
157		1-(3-Cloropirazo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,72 - 8,45 (m, 2H), 7,06 - 6,84 (m, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,37 - 4,10 (m, 2H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 3,13 - 2,94 (m, 2H), 2,22 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,65 - 1,49 (m, 2H)	514
158		Ácido 2-(2-(8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-1-carbonil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)acético	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 7,44 (s, 1H), 6,10 - 6,15 (m, 1H), 4,09 - 4,16 (m, 4H), 3,85 - 3,89 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,00 - 3,14 (m, 6H), 2,08 - 2,13 (m, 2H), 1,88 - 1,94 (m, 2H), 1,49 - 1,52 (m, 2H)	542
159		1-(Imidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,11 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 - 8,09 (m, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2H), 3,26 - 2,95 (m, 4H), 2,14 - 1,89 (m, 4H), 1,57 - 1,46 (m, 2H)	480
160		1-([1,2,4]Triazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,96 - 8,79 (m, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 5,82 - 5,70 (m, 1H), 4,34 - 4,13 (m, 2H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 2,94 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H)	481
161		1-(7-(Oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,41 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,77 - 4,70 (m, 2H), 4,68 - 4,61 (m, 2H), 4,23 - 3,99 (m, 6H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,23 - 2,92 (m, 4H), 2,81 - 2,75 (m, 2H), 2,06 - 1,81 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 2H)	540
162		1-(7-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,39 (s, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,24 - 3,92 (m, 10H), 3,81 - 3,64 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,19 - 2,92 (m, 5H), 2,86 - 2,73 (m, 1H), 2,07 - 1,79 (m, 5H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,50 - 1,40 (m, 2H)	568

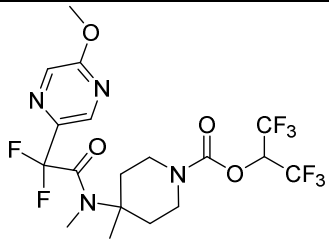
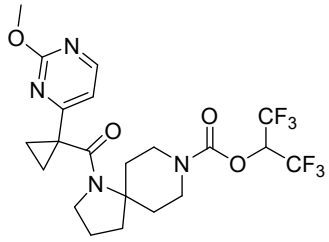
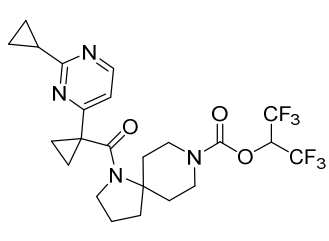
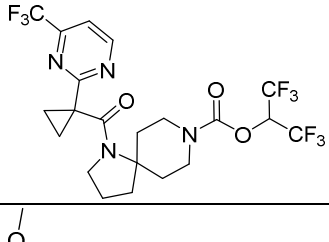
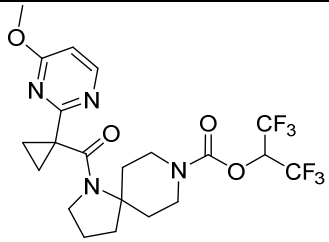
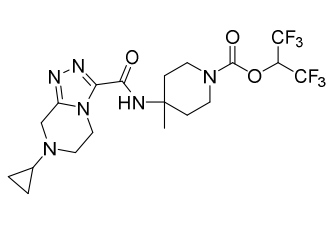
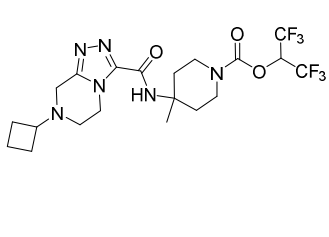
163		1-(6-Cloroimidazo[1,2-b]piridazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,37 (s, 1H), 7,92 - 7,84 (m, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 5,85 - 5,68 (m, 1H), 4,31 - 3,97 (m, 4H), 3,31 - 2,85 (m, 4H), 2,14 - 1,86 (m, 4H), 1,58 - 1,43 (m, 2H)	514
164		1-(7-(Trifluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,65 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 3,13 - 2,95 (m, 2H), 2,16 - 1,88 (m, 4H), 1,59 - 1,47 (m, 2H)	548
165		1-(7-Ciclopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,84 - 5,71 (m, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 3,32 - 3,16 (m, 2H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 1,18 - 1,06 (m, 2H)	520
166		1-(5,7-Bis(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,48 (s, 1H), 7,47 - 7,17 (m, 2H), 6,79 - 6,48 (m, 1H), 5,86 - 5,69 (m, 1H), 4,32 - 4,14 (m, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,29 - 2,92 (m, 4H), 2,17 - 1,88 (m, 4H), 1,59 - 1,47 (m, 2H)	580
167		1-(5-Ciclopropil-7-(difluorometil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,42 - 7,10 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,83 - 5,71 (m, 1H), 4,33 - 4,11 (m, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,29 - 3,13 (m, 2H), 3,13 - 2,94 (m, 2H), 2,23 - 1,99 (m, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, 2H), 1,31 - 1,12 (m, 4H)	570
168		4-Metil-4-(N-metilimidazo[1,2-b]piridazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,46 - 8,48 (m, 1H), 8,03 - 8,11 (m, 2H), 7,15 - 7,19 (m, 1H), 5,74 - 5,82 (m, 1H), 3,85 - 3,92 (m, 2H), 3,35 - 3,45 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,68 - 2,79 (m, 2H), 1,66 - 1,76 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	468
169		1-(7-(1-Metoxipropan-2-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,37 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,85 - 5,65 (m, 1H), 4,29 - 3,88 (m, 8H), 3,59 - 3,39 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,22 - 2,91 (m, 7H), 2,07 - 1,81 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 1,25 - 1,09 (s a, 3H)	556

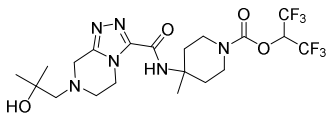
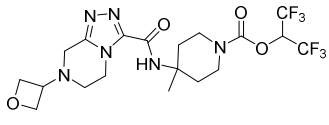
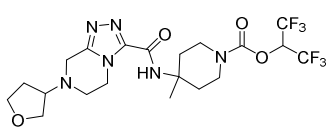
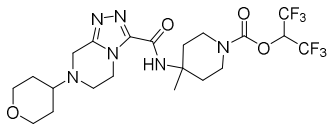
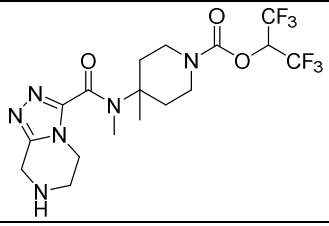
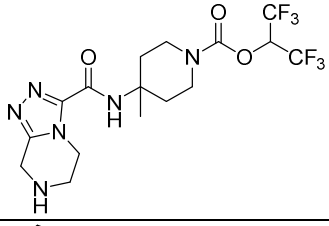
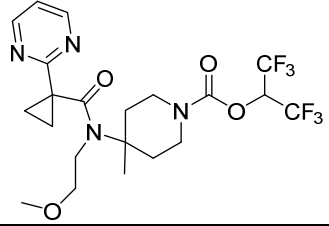
170		1-((3-Metiloxetan-3-il)metil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,41 (s, 1H), 5,83 - 5,68 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 2H), 4,43 - 4,35 (m, 2H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 4,10 - 3,99 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,21 - 2,92 (m, 4H), 2,91 - 2,76 (m, 4H), 2,07 - 1,82 (m, 4H), 1,53 - 1,37 (m, 5H)	568
171		1-(2-Metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,62 - 8,55 (m, 1H), 8,54 - 8,47 (m, 1H), 6,85 - 6,78 (m, 1H), 5,85 - 5,69 (m, 1H), 4,30 - 4,09 (m, 2H), 3,81 - 3,58 (m, 4H), 3,32 - 3,17 (m, 2H), 3,14 - 2,96 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 2H)	494
172		1-(2,5,7-Trimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,55 (s, 1H), 5,83 - 5,69 (m, 1H), 4,29 - 4,14 (m, 2H), 3,83 - 3,54 (m, 2H), 3,32 - 3,18 (m, 2H), 3,16 - 2,95 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,60 - 2,53 (m, 6H), 2,2,17 - 2,01 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,64 - 1,54 (m, 2H)	522
173		Ácido 2-(4-Cloro-3-(8-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decan-1-carbonil)-1H-pirazol-1-il)acético	δ 7,51 (s, 1H), 5,82 - 4,70 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,26 - 4,10 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,19 - 2,88 (m, 4H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 2H), 1,54 - 1,43 (m, 2H)	521
174		Síntesis de 4-(7-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,38 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,72 - 5,78 (m, 1H), 4,00 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,82 - 3,88 (m, 4H), 3,27 - 3,37 (m, 2H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 1,89 - 1,94 (m, 1H), 1,58 - 1,69 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 0,40 - 0,66 (m, 4H)	498
175		1-((1-Metil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,37 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,72 - 5,84 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,90 - 3,04 (m, 2H), 2,76 - 2,77 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 6H), 1,42 - 1,46 (m, 2H)	429
176		4-Metil-4-(N-metil-1-(pirazin-2-il)ciclopropano-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,47 - 8,61 (m, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 2H), 5,68 - 5,95 (m, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 2H), 3,32 - 3,56 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,32 - 2,52 (m, 2H), 1,79 - 1,95 (m, 2H), 1,46 - 1,78 (m, 4H), 1,41 (s, 3H)	469

177		4-Metil-4-(<i>N</i> -metil-1-(pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,51 - 8,62 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,03 - 7,12 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,71 - 5,88 (m, 1H), 3,76 - 3,89 (m, 2H), 3,29 - 3,52 (m, 2H), 2,71 - 2,87 (m, 4H), 2,57 - 2,71 (m, 1H), 1,47 - 1,82 (m, 6H), 1,35 (s, 3H)	469
178		4-(7-Ciclopropil- <i>N</i> -etil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,28 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,50 - 3,64 (m, 4H), 3,08 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,37 - 2,45 (m, 2H), 1,89 - 1,98 (m, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,50 - 0,62 (m, 4H)	526
179		1-(1-(Piridazin-3-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,13-8,99 (m, 1H), 7,60 - 7,32 (m, 2H), 5,90 - 5,64 (m, 1H), 4,28-4,10 (m, 2H), 3,39-3,25 (m, 2H), 3,21 - 2,83 (m, 4H), 2,00 - 1,85 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 4H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H)	481
180		1-(1-(5-Fluoropirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,45 (s, 2H), 5,81-5,69 (m, 1H), 4,26-4,11 (m, 2H), 3,41 - 3,20 (m, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,64 - 1,35 (m, 6H)	499
181		4-Metil-4-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,40 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,84 - 5,66 (m, 1H), 4,15 - 3,97 (m, 4H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 3,42 - 3,21 (m, 4H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,02 (s a, 1H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,53 - 1,47 (m, 3H)	458
182		4-(7-Isopropil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,39 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,89 - 5,64 (m, 1H), 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,95 - 3,71 (m, 4H), 3,45 - 3,18 (m, 2H), 3,11 - 2,79 (m, 3H), 2,35 (d, J = 13,9 Hz, 2H), 1,73 - 1,54 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,29 - 0,99 (m, 6H)	500
183		4-(7-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,84 - 5,62 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,92 - 3,72 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,31 (q, J = 13,4, 12,7 Hz, 2H), 2,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,35 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,86 - 1,53 (m, 6H), 1,50 (s, 3H)	512

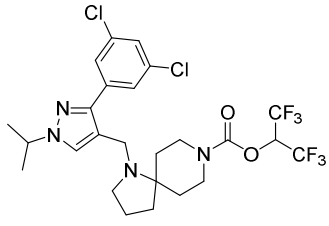
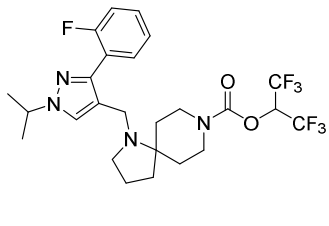
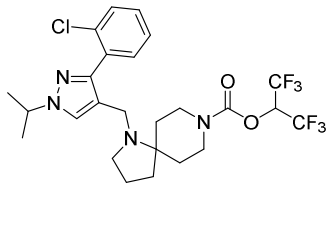
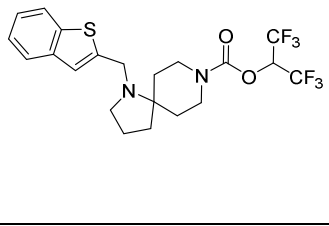
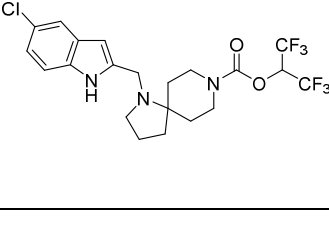
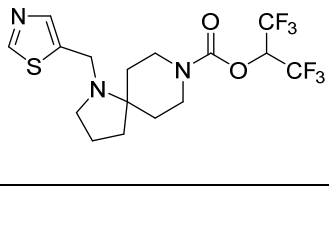
184		4-Metil-4-(7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,42 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,74 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,59 (m, 4H), 4,17 - 4,01 (m, 2H), 3,97 - 3,71 (m, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,45 - 3,22 (m, 2H), 2,80 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,34 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,74 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	514
185		4-Metil-4-[metil-[7-(oxetan-3-il)-6,8-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de [2,2,2-trifluoro-1-(trifluorometil)etilo]	δ 7,37 (s, 1H), 5,74 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,64 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88 - 3,64 (m, 5H), 3,54 - 3,27 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,82 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 1,83 - 1,61 (m, 3H), 1,41 (s, 3H)	528
186		4-Metil-4-(N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- d_4) δ 7,47 (s, 1H), 6,20 - 6,11 (m, 1H), 4,10 - 4,06 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 3,24 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,70 - 2,67 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 2H), 1,43 (s, 3H)	472
187		4-(7-Isobutiril-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,40 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 1,79 - 1,71 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 6H)	542
188		4-(7-(Ciclopropanocarbonil)-N-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,40 (s, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,80 (s, 4H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,08 - 1,06 (m, 2H), 0,92 - 0,86 (m, 2H)	540
189		1-(1-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,46 - 7,45 (m, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 1H), 5,78 - 5,75 (m, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 2H), 4,12 - 4,06 (m, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 3H), 3,38 - 3,28 (m, 2H), 2,34 (s, 2H), 2,24 - 2,22 (m, 3H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,52 (s, 3H)	500
190		4-Metil-4-(7-(1-metilciclopropano-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,80 - 5,73 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,72 - 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,01 - 0,99 (m, 2H), 0,72 - 0,69 (m, 2H)	540

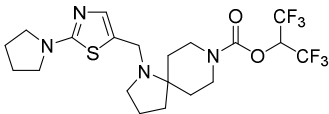
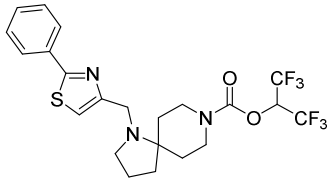
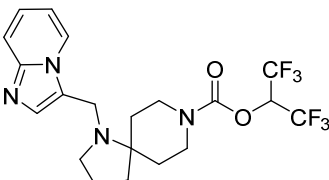
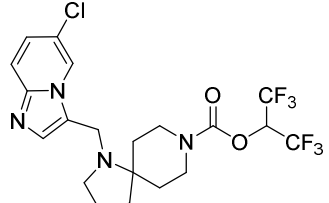
191		4-Metil-4-(7-pivaloil-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,78 - 5,73 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,07 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,38 - 2,35 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,34 (s, 9H)	542
192		4-(7-(1-Fluorociclopropano-1-carbonil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,47 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,80 - 5,74 (m, 1H), 5,07 - 4,81 (m, 2H), 4,14 (s, 4H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,39 - 3,30 (m, 2H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 1,73 - 1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,44 - 1,30 (m, 4H)	544
193		4-(7-(2,2-Dimetilbutanoil)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,45 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,91 - 3,84 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 2,37 - 2,34 (m, 2H), 1,72 - 1,62 (m, 4H), 1,52 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 0,86 (t, J = 5,6 Hz, 3H)	556
194		1-(1-(5-Isopropoxipirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,27 (s, 2H), 5,88 - 5,69 (m, 1H), 4,69 - 4,50 (m, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 2H), 3,47 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,31 (m, 12H)	539
195		1-(2-(Pirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,18 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 5,80 - 5,61 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,70 - 3,52 (m, 2H), 3,12 - 2,84 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 4H), 1,49 - 1,31 (m, 2H)	455
196		1-(2,2-Difluoro-2-(5-fluoropirimidin-2-il)acetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- d_4) δ 8,91 (s, 2H), 6,21 - 6,06 (m, 1H), 4,25 - 4,09 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,21 - 3,00 (m, 2H), 3,00 - 2,83 (m, 2H), 2,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,60 - 1,47 (m, 2H)	509
197		1-(2,2-Difluoro-2-(pirazin-2-il)acetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,99 (s, 1H), 8,85 - 8,58 (s, 2H), 5,84 - 5,63 (m, 1H), 4,31 - 4,05 (m, 2H), 3,80 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 - 2,86 (m, 4H), 2,13 - 1,85 (m, 4H), 1,54 - 1,36 (m, 2H)	491
198		4-(2,2-Difluoro-N-metil-2-(pirazin-2-il)acetamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 9,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,90 - 5,69 (m, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 2H), 3,49 - 3,25 (m, 2H), 3,05 (t, J = 2,0 Hz, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 1,86 - 1,70 (m, 2H), 1,42 (s, 3H)	479

199		4-(2,2-Difluoro-2-(5-metoxipirazin-2-il)-N-metilacetamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 5,85 - 5,65 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,39 - 3,20 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,40 (s, 3H)	531 [M+Na] ⁺
200		1-(1-(2-Metoxipirimidin-4-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,83 - 5,68 (m, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,42 - 3,28 (m, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,08 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H), 1,51 - 1,32 (m, 4H)	511
201		1-(1-(2-Ciclopropilpirimidin-4-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,40 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 4,31 - 4,11 (m, 2H), 3,40 - 3,22 (m, 2H), 3,20 - 2,87 (m, 4H), 2,25 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,60 - 1,32 (m, 6H), 1,17 - 0,95 (m, 4H)	521
202		1-(1-(4-(Trifluorometil)pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H)	549
203		1-(1-(4-Metoxipirimidin-2-il)ciclopropano-1-carbonil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,85 - 5,67 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,45 - 3,25 (m, 2H), 3,25 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,40 (m, 8H)	511
204		4-(7-Ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- d_4) δ 6,28 - 6,06 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,93 - 3,74 (m, 2H), 3,53 - 3,34 (m, 2H), 3,10 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,48 - 2,27 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 1H), 1,76 - 1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 0,69 - 0,58 (m, 2H), 0,58 - 0,43 (m, 2H)	499
205		4-(7-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- d_4) δ 6,31 - 6,04 (m, 1H), 4,37 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,96 - 3,79 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 3,17 - 3,02 (m, 1H), 2,82 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,28 (m, 2H), 2,25 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	513

206		4-(7-(2-Hidroxi-2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 6,22 - 6,02 (m, 1H), 4,40 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,95 - 3,78 (m, 2H), 3,51 - 3,33 (m, 2H), 3,08 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,49 - 2,29 (m, 2H), 1,80 - 1,59 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,23 (s, 6H)	531
207		4-Metil-4-(7-(oxetan-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 6,23 - 6,01 (m, 1H), 4,79 (t, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 4,65 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,38 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 3,98 - 3,71 (m, 5H), 3,48 - 3,32 (m, 2H), 2,86 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 2H), 1,77 - 1,55 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	515
208		4-Metil-4-(7-(THF-3-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 6,28 - 6,03 (m, 1H), 4,37 (t, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,08 - 3,65 (m, 8H), 3,49 - 3,32 (m, 3H), 3,09 - 2,87 (m, 2H), 2,49 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 2,08 - 1,89 (m, 1H), 1,78 - 1,57 (m, 2H), 1,49 (s, 3H)	529
209		4-Metil-4-(7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 6,27 - 6,08 (m, 1H), 4,35 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 4,18 - 3,95 (m, 4H), 3,92 - 3,72 (m, 2H), 3,54 - 3,34 (m, 4H), 3,01 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,90 - 2,68 (m, 1H), 2,48 - 2,30 (m, 2H), 2,00 - 1,81 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 4H), 1,50 (s, 3H)	543
210		4-Metil-4-(<i>N</i> -metil--5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- <i>d</i> ₄) δ 6,30 - 6,12 (m, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 4H), 3,90 - 3,70 (m, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 - 2,55 (m, 2H), 1,95 - 1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 3H)	473
211		4-Metil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	(Metanol- <i>d</i> ₄) 6,24 - 6,08 (m, 1H), 4,33 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,96 - 3,73 (m, 2H), 3,49 - 3,34 (m, 2H), 3,20 (t, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 2,49 - 2,25 (m, 2H), 1,78 - 1,56 (m, 2H), 1,50 (s, 3H)	459
212		4-(<i>N</i> -(2-Metoxietil)-1-(pirimidin-2-il)ciclopropano-1-carboxamido)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,51 - 8,62 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 7,03 - 7,13 (t, <i>J</i> = 9,7 Hz, 1H), 5,70 - 5,87 (m, 1H), 3,37 - 3,73 (m, 8H), 3,27 (s, 3H), 2,46 - 2,68 (m, 2H), 1,75 - 1,91 (m, 2H), 1,57 - 1,70 (m, 4H), 1,49 (s, 3H)	535

213		2-((3-(<i>t</i> -Butil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,88 (s, 1H), 5,72 - 5,80 (m, 1H), 4,35 - 4,43 (m, 1H), 4,09 - 4,14 (m, 2H), 3,42 - 3,56 (m, 8H), 2,66 - 2,70 (m, 2H), 2,35 - 2,48 (m, 4H), 1,75 - 1,80 (m, 2H), 1,52 - 1,70 (m, 6H), 1,38 (s, 9H)	555
214		2-((3-Isopropil-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 5,88 (s, 1H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,34 - 4,44 (m, 1H), 4,08 - 4,13 (m, 2H), 3,34 - 3,61 (m, 8H), 2,90 - 2,99 (m, 1H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,26 - 2,38 (m, 4H), 1,76 - 1,80 (m, 2H), 1,50 - 1,69 (m, 6H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	541
215		2-((1-(2-Clorofenil)-3-etil-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,46 - 7,51 (m, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 5,70 - 5,81 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 6H), 2,67 - 2,74 (m, 2H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,46 - 1,58 (m, 6H), 1,27 - 1,32 (m, 3H)	553
216		2-((1-(2-Clorofenil)-3-isopropil-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,30 - 7,43 (m, 3H), 6,16 (s, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 3,35 - 3,46 (m, 6H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 2,49 - 2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,47 - 1,59 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,9 Hz, 6H)	567
217		2-((3-(<i>t</i> -Butil)-1-(2-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,32 - 7,49 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 5,72 - 5,76 (m, 1H), 3,42 - 3,44 (m, 6H), 2,48 - 2,52 (m, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,54 - 1,58 (m, 2H), 1,44 - 1,50 (m, 4H), 1,33 (s, 9H)	581
218		2-((3-(3-Clorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-2,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,05 (s, 1H), 7,73 - 7,76 (m, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 3H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,46 - 4,55 (m, 1H), 3,40 - 3,56 (m, 6H), 2,61 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,60 - 1,69 (m, 6H), 1,53 (d, J = 6,9 Hz, 6H)	567
219		1-((3-(3-Clorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,96 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,45 - 4,54 (m, 1H), 4,14 - 4,24 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,91 - 3,05 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,71 - 1,88 (m, 6H), 1,51 - 1,59 (m, 8H)	567

220		1-((3-(3,5-Diclorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,27 - 7,41 (m, 2H), 5,70 - 5,79 (m, 1H), 4,44 - 4,54 (m, 1H), 4,15 - 4,30 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,92 - 3,06 (m, 2H), 2,67 - 2,72 (m, 2H), 1,72 - 1,90 (m, 6H), 1,55 - 1,57 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,6Hz, 6H)	601
221		1-((3-(2-Fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,51 - 7,54 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 5,71 - 5,79 (m, 1H), 4,47 - 4,56 (m, 1H), 4,08 - 4,17 (m, 2H), 3,42 - 3,52 (m, 2H), 2,84 - 2,98 (m, 2H), 2,59 - 2,63 (m, 2H), 1,58 - 1,75 (m, 6H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 1,21 - 1,38 (m, 2H)	551
222		1-((3-(2-Clorofenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,35 - 7,44 (m, 3H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,23 - 7,25 (m, 1H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 4,46 - 4,54 (m, 1H), 4,04 - 4,13 (m, 2H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 2,57 - 2,61 (m, 2H), 1,59 - 1,72 (m, 6H), 1,54 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 1,12 - 1,30 (m, 2H)	567
223		1-(Benzo[b]tiofen-2-ilmetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,86 - 7,76 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,86 - 5,74 (m, 1H), 4,34 - 4,18 (m, 2H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 3,01 (dtd, J = 22,8, 13,1, 2,8 Hz, 2H), 2,84 (dq, J = 10,2, 4,4, 4,0 Hz, 2H), 1,97 - 1,79 (m, 4H), 1,79 - 1,70 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 2H)	481
224		1-((5-Cloro-1H-indol-2-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,05 - 6,97 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 4,25 - 4,07 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 4H), 1,69 - 1,61 (m, 2H), 1,49 - 1,40 (m, 2H)	498
225		1-(Tiazol-5-ilmetil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 5,85 - 5,72 (m, 1H), 4,30 - 4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 2H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 1,92 - 1,76 (m, 4H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H)	432

226		1-((2-(Pirrolidin-1-il)thiazol-5-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 6,96 (s, 1H), 5,82 - 5,71 (m, 1H), 4,26 - 4,13 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 4H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 4H), 1,84 - 1,75 (m, 4H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H)	501
227		1-((2-Feniltiazol-4-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 7,84 (dt, J = 7,3, 1,8 Hz, 2H), 7,33 (ddt, J = 6,8, 4,8, 2,6 Hz, 3H), 7,06 (s, 1H), 5,69 (dtt, J = 12,6, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 4,22 - 4,04 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,02 - 2,80 (m, 4H), 1,85 - 1,59 (m, 6H), 1,43 (dd, J = 11,6, 5,4 Hz, 2H)	508
228		1-(Imidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,24 - 8,16 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 1H), 5,77 - 5,64 (m, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,03 - 2,84 (m, 2H), 2,56 - 2,47 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,42 (m, 2H)	465
229		1-((6-Cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)metil)-1,8-diazaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	δ 8,40 - 8,31 (m, 1H), 7,61 - 7,45 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 5,89 - 5,72 (m, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 3,14 - 2,95 (m, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 2H), 1,97 - 1,81 (m, 4H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,50 (m, 2H)	499

II. Evaluación biológica

Los compuestos se analizaron para evaluar su actividad sobre MAGL utilizando los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*.

5 Identificación de proteínas basada en la actividad competitiva *in vitro*.

10 Se preincubaron proteomas (fracciones de membrana celular o corteza prefrontal humana) (50 μ l, 1,0 mg/ml de concentración proteínica total) con concentraciones variables de los inhibidores a 37 °C. Después de 30 min, se añadió FP-Rh o HT-01 (1,0 μ l, 50 μ M en DMSO) y la mezcla se incubó durante otros 30 min a temperatura ambiente. Las reacciones se desactivaron con tampón de carga SDS (15 μ L - 4X) y se sometieron a SDS-PAGE. Después de la formación de imágenes en gel, se determinó la actividad de serina hidrolasa midiendo la intensidad fluorescente de las bandas de gel correspondientes a MAGL utilizando el programa informático ImageJ 1,49k. Los datos de la CI_{50} de este ensayo se muestran en la Tabla 1.

15 Preparación de proteomas cerebrales de ratón a partir de ratones tratados con los inhibidores.

20 Los inhibidores se administraron a C57Bl/6J sin mutaciones mediante una sonda oral en un vehículo de polietilenglicol. Cada uno de los animales se sacrificó 4 h después de la administración, y se prepararon proteomas cerebrales y se analizaron de acuerdo con métodos previamente establecidos (véanse Niphakis, M. J., *et al.* (2011) *ACS Chem. Neurosci.* y Long, J. Z., *et al. Nat. Chem. Biol.* 5:37-44).

Los compuestos demostraron actividad en los ensayos descritos en la presente tal como se indica en la Tabla 1.

TABLA 1

Ej	MAGL % de inhibición en 1 μ M (PC3 de ser humano)	MAGL % de inhibición de MAGL en 1 μ M (PFC de ser humano)	MAGL en PC3 de ser humano (CI ₅₀ , uM)	MAGL en PFC de ser humano (CI ₅₀ , uM)	% de inhibición de MAGL en 5 mg/kg (Ratón)	% de inhibición de MAGL en 1 uM (Ratón)	MAGL en cerebro de ratón (CI ₅₀ , uM)
1	###	###	**		###	###	
2	###	###	***	***	###	###	***
3	###	###	***			###	
4		###	***			###	
5		###	***	***	###	###	
6					##	###	***
7					###	###	***
8						###	**
9		###					
10	###		***			###	
11					###	###	***
12		#				#	
13						###	
14						###	***
15						##	
16					###	###	***
17		###		***		###	
18	###	###	***		###	###	***
19		###				###	
20	###	###	***		###	###	
21	###	###	***		#	###	

(continuación)

Ej	MAGL % de inhibición en 1 μ M (PC3 de ser humano)	MAGL % de inhibición de MAGL en 1 μ M (PFC de ser humano)	MAGL en PC3 de ser humano (CI ₅₀ , uM)	MAGL en PFC de ser humano (CI ₅₀ , uM)	% de inhibición de MAGL en 5 mg/kg (Ratón)	% de inhibición de MAGL en 1 uM (Ratón)	MAGL en cerebro de ratón (CI ₅₀ , uM)
22	###	###	***			###	
23	###	###	***			###	
24	###	###	**			###	
25	###		***			###	
26	###	###				##	
27	###		***		#		
28	###					###	
29	###					###	
30	###	###				###	
31	###	###	***		###	###	
32	###	###	***				
33	###			***		###	
34	###	###				###	
35	###						
36	###	###	***			###	
37	###	###	***		#	###	
38	###	###	***		###	###	
39			***		###	###	***
40			***		###	###	***
41					###	###	***
42					###	###	***
43					###		***
44						###	**
45							**
46					##		***
47						###	***

ES 2 952 332 T3

48			***		###	###	***
49			***		###	###	***
50						###	**
51					###	###	***
52					###	###	***
53			***		###	###	***
54					###	###	***
55						###	***
56			***		###	###	***
57			***			###	***
58			***		###	###	***
59					###	###	***
60			***		###	###	***
61					###	###	***
62			***		###	###	***
63			***		###	###	***
64						###	**
65						###	
66						###	***
67						###	**
68		##				#	
69			***			###	***
70						###	**
71			***			###	***
72						###	***
73						###	**
74						###	***
75			***			###	***
76						###	***
77					###	###	***
78						###	***

ES 2 952 332 T3

79			***			###	**
80						###	***
81						###	***
82						###	***
83						###	***
84						###	***
85			***			###	**
86			***			###	***
87			***			###	***
88			***			###	***
89						###	***
90						###	***
91			***			###	***
92			***			###	***
93					###	###	***
94						###	***
95						###	***
96			***	***		###	***
97						###	
98						###	***
99						###	***
100						###	
101					###	###	***
102					###	###	***
103					###	###	***
104			***			###	***
105					###	###	***
106		###					
107						###	***
108						###	***
109					###	###	***

ES 2 952 332 T3

110				***		###	***
111						###	***
112		###		***		###	
113		##				##	
114		###	**			###	
115		###	***			###	
116		###				###	
117		###	***			###	
118		###	***			###	
119		###	***	***		###	
120		###	***		###	###	
121		###		***		###	
122		###	**			###	
123		###	***		###	###	
124		##				###	
125		###	***			###	
126		###	**			###	
127		##				#	
128		###	***			###	
129		###	**			###	
130		###	**			##	
131		###	***			###	
132		###	***			###	
133		###	***			###	
134		###	***			###	
135	##	###	**			##	
136		##				#	
137		###	**			#	
138		###	***			###	
139		###	***			###	
140		###	**			###	

141		###	**			###	
142	###	###	***		###	###	
143	###	###	***		###	###	
144	###	###	**			###	
145	###	###	***			###	
146	###	###				###	
147	###	###	***			###	
148	###	###	***		###	###	
149	###	###	***			###	
150	###	###	**		###	###	
151	###	###			##	###	
152			***				
153			***				
154	###	###	***		###	###	
155	###	###	***		###	###	
156	###	###	***			###	
157	###	###				###	
158	###	###				##	
159		###	***			###	
160		###	**			#	
161	###		***		##	###	
162	###		***			###	
163	###					###	
164	###	###				###	
165	###	###				###	
166	###	###				###	
167	###	###				###	
168	###	###	***			###	
169	###	###	***		#	###	
170	###	###	***		#	###	
171	###	###	***			###	

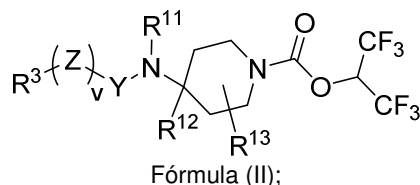
ES 2 952 332 T3

172	###	###	***			###	
173		###				#	
174	###	###	***		###	###	
175	###	###				##	
176	###	###	***		#	###	
177	###	###				###	
178	###	###				###	
179	###	###	***		##	###	
180	###	###	***		###	###	
181	###		**		###	###	**
182	###	###	***		###		
183	###	###	***				
184	###		**			###	
185	###		**			###	
186	###	###	**		###	###	**
187	###	###	**			###	
188	###	###	**			###	
189	###	###	**			###	
190	###		***		#	###	
191	###		***		#	###	
192	###		***			###	
193	###		***			###	
194	###	###	***		###	###	
195	###	###				#	
196	###	###				###	
197	###	###					
198	###	###				###	
199	###	###		***		###	
200	###	###	***		###	###	
201	###	###	***			###	
202	###	###	***			###	

203	###	###	***			###	
204	###	###	***		###	###	
205	###	###	***			###	
206	###	###	***		###	###	
207	###	###	***		###	###	
208	###	###	***		###	###	
209	###	###	***		###	###	
210	##	###				##	
211	###	###	**			##	
212	###	###	***			###	
213					###	###	***
214					###	###	***
215					###	###	***
216					###	###	***
217						###	***
218					###	###	***
219					###	###	***
220						###	
221			***		###	###	***
222					###	###	***
223					###	###	***
224						###	***
225						###	
226			***		###	###	***
227					###	###	***
228			***		###	###	***
229			***		###	###	***
<p>*** Cl_{50} es menor de o igual a 100 nM; ** Cl_{50} es mayor de 100 nM y menor de 1 μM; * Cl_{50} es mayor de o igual a 1 μM y menor o igual a 10 μM. ### es que el % de inhibición es mayor de o igual al 75%; ## es que el % de inhibición es menor del 75% y mayor del 25%; # es que el % de inhibición es menor o igual al 25%.</p>							

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



donde:

Y es -C(O)-;

Z es cicloalquilo C₃₋₆;

R³ es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros; donde el anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros y el anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros están sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, halógeno, -CN, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo, -CH₂-fenilo, heteroarilo C₁₋₉, -OR⁷, -CO₂R⁶ y -CH₂CO₂R⁶; donde el heterocicloalquilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉), fenilo y heteroarilo C₁₋₉ están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵; o dos R⁴ adyacentes forman un anillo cicloalquilo de 6 miembros o heterocicloalquilo de 6 miembros, donde el anillo cicloalquilo y heterocicloalquilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos R⁵;

cada R⁵ se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆-(cicloalquilo C₃₋₈), heterocicloalquilo C₂₋₉, -CO₂R⁶, -CH₂CO₂R⁶ y -alquil C₁₋₆-(heterocicloalquilo C₂₋₉) opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H y alquilo C₁₋₆;

cada R⁷ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₈;

R¹¹ es H, alquilo C₁₋₆ o -alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆;

R¹² es alquilo C₁₋₆;

R¹³ es H o alquilo C₁₋₆; y

v es 0;

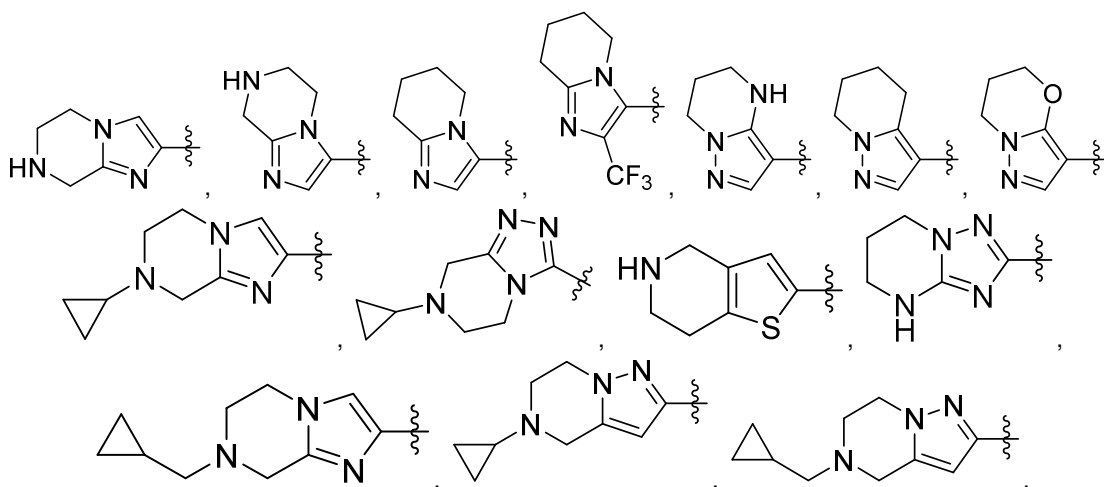
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

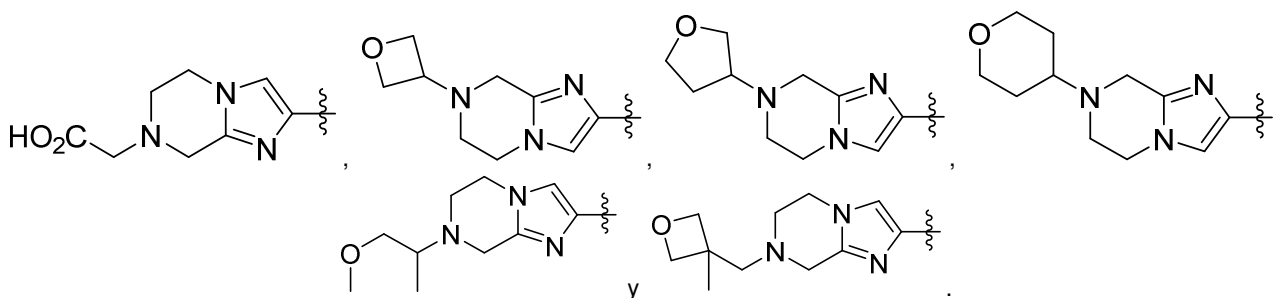
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹³ es H.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R¹¹ es alquilo C₁₋₆.

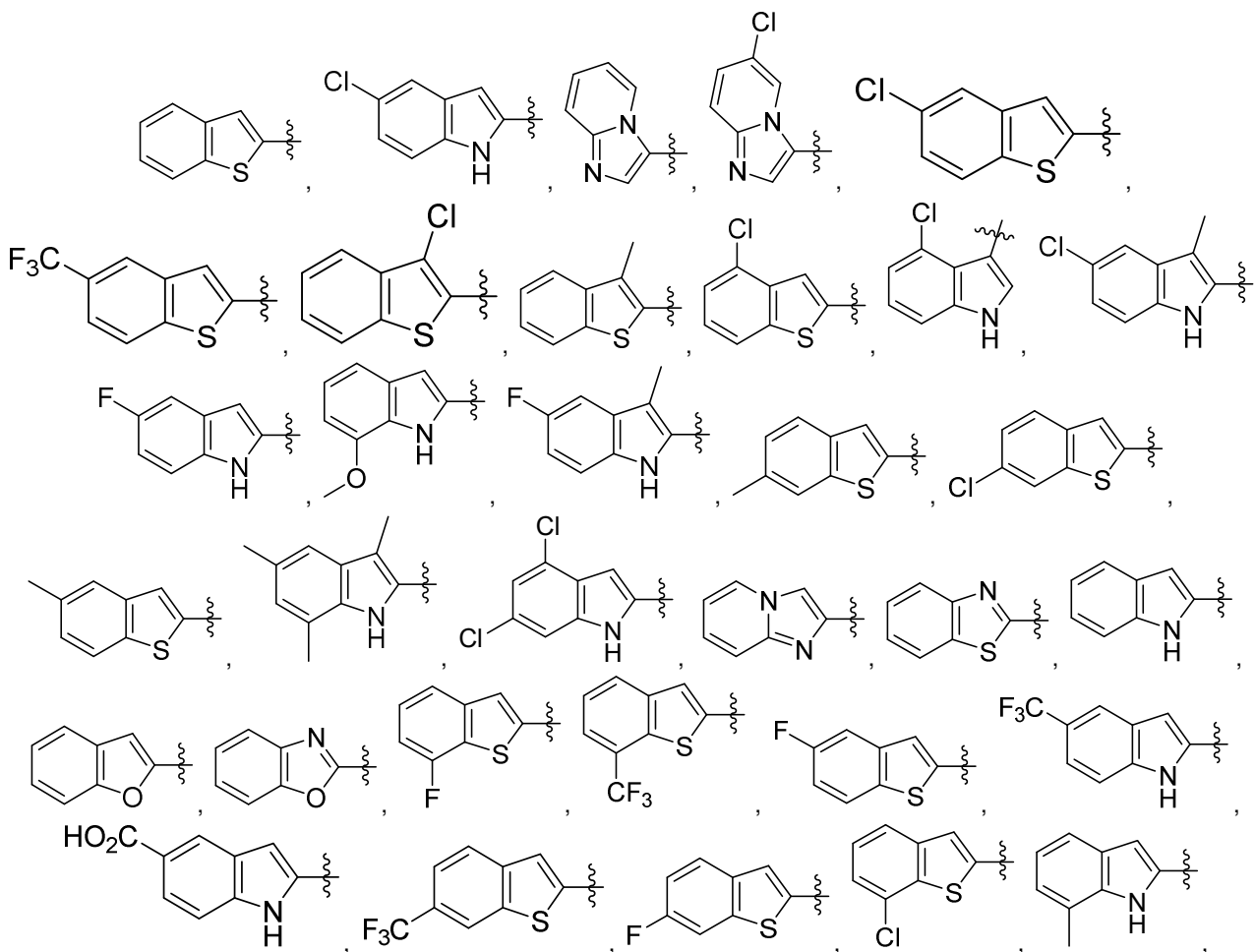
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R¹² es -CH₃.

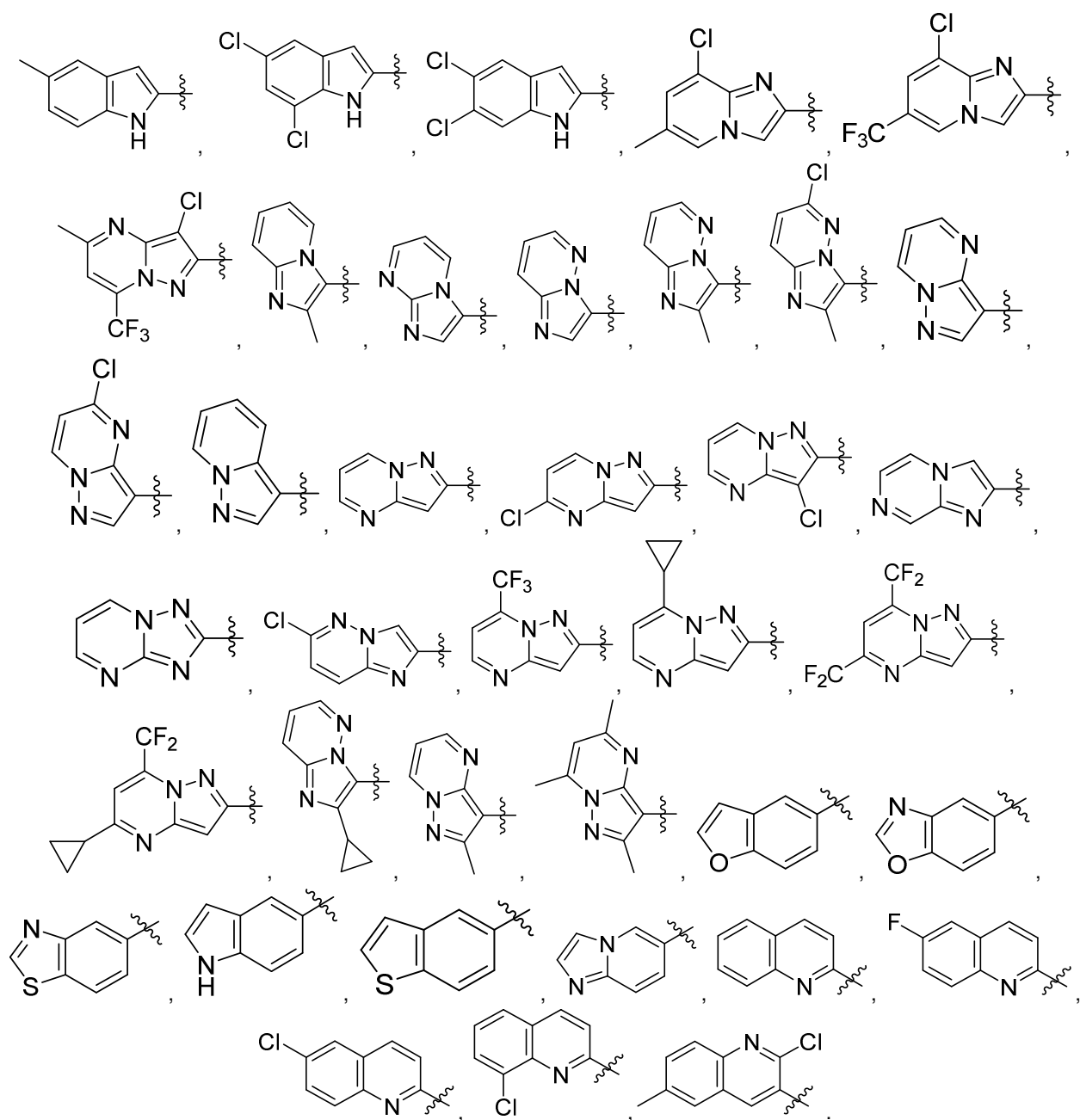
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R³ se selecciona de:



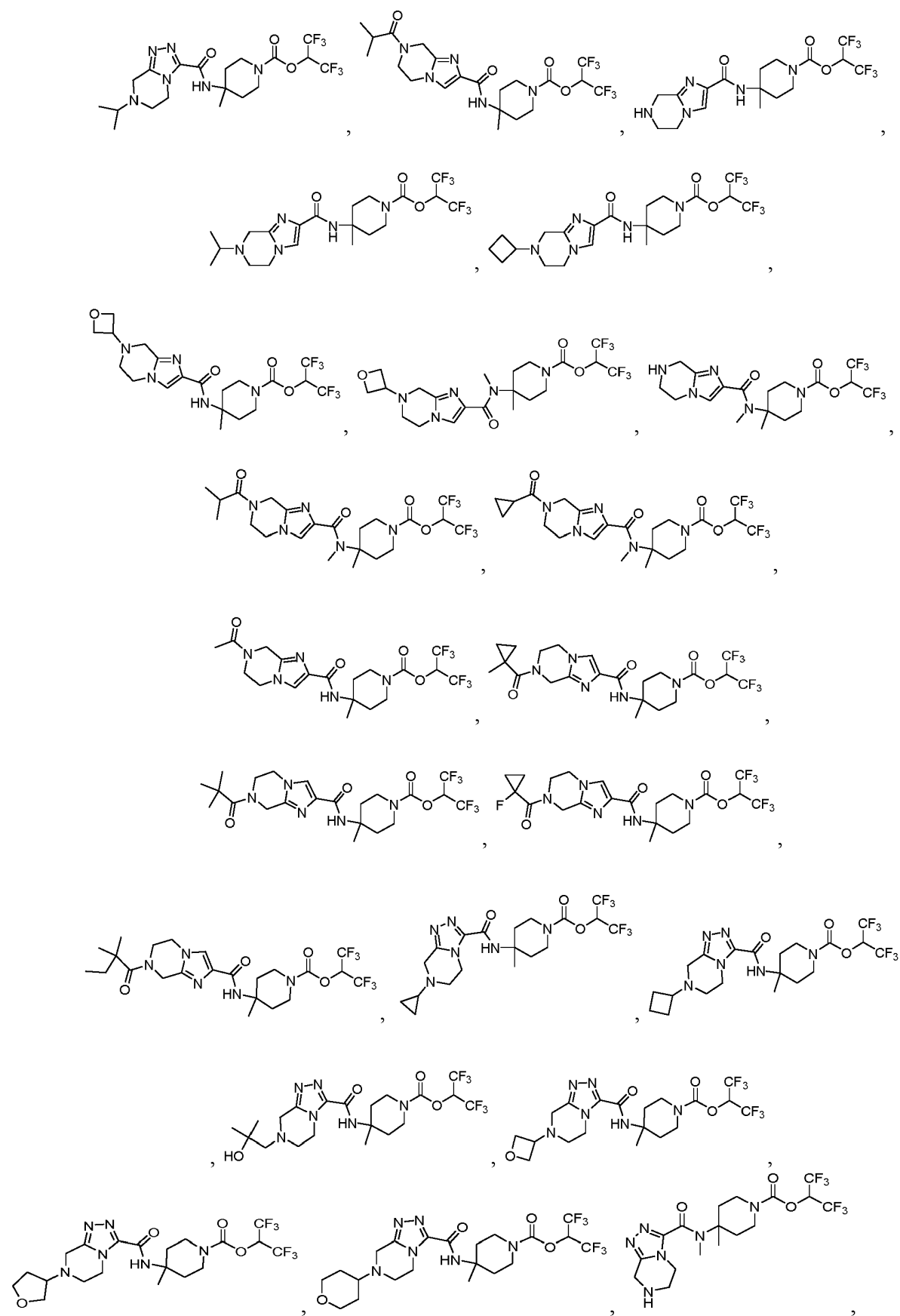


6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros sustituido opcionalmente con uno, dos o tres R^4 .
7. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido con uno, dos o tres R^4 .
8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros sustituido con uno o dos R^4 , donde cada R^4 se selecciona independientemente de halógeno, -alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} .
9. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros no sustituido.
10. El compuesto de la reivindicación 6, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R^3 se selecciona de:

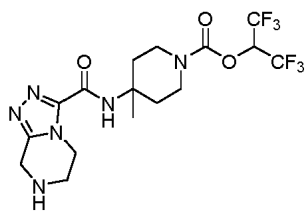




11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:



y



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso como un medicamento.