



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P. C. T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

05000581

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05000581

54. TÍTULO

Espiro piperidinas o Espiro pirrolinas
Triciclicas Novedosas

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D. 491/10

71. SOLICITANTE

Astrazeneca AB.

DOMICILIO

Sodertälje; Suecia

74. APODERADO

Alicia Lloreda Ricaurte

T.p. 53.215

22. BOGOTÁ, D. C.,

05 - Enero del 2005

of.

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacon : 05000501 00000000 Folios: 359
Fecha (AMD): 2005-01-05 16:10:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: S-151 85 Sodertalje, Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Sodertalje, Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: HOSSAIN, Nafizal; IVANOVA, Svetlana y MENSONIDES-HARSEMA,
Marguerite.

Dirección: AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001185Fecha: 07/07/03Publicación Internacional No. WO2004/005295 A1Fecha: 15/01/04

⑥

Título (54) "ESPIROPIPERIDINAS O ESPIROPIRROLIDINAS TRICICLICAS NOVEDOSAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 491/10

A61K 31/438

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

08-07-02

(31) Número de Solicitud

0202133-5

⑨

Comprobante de Pago No. 04-97,563 y 05-284Fecha: 16-12-2004 y 03-01-05

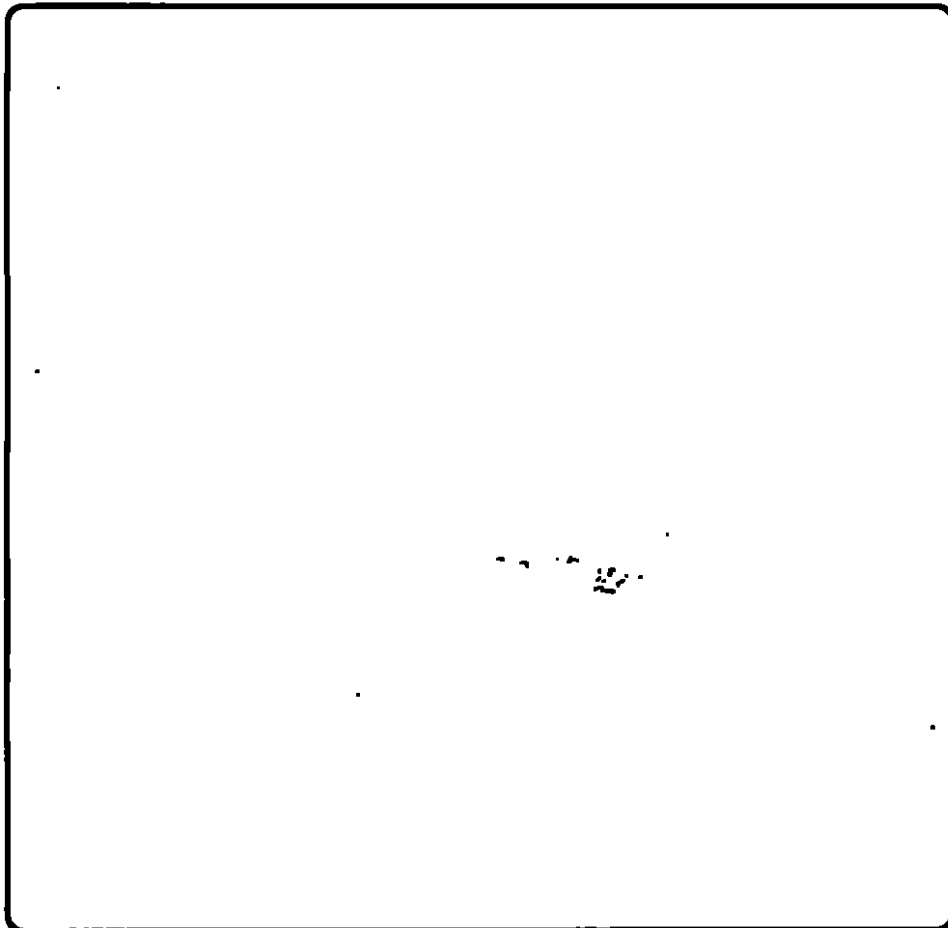
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 97,563
FECHA : DICIEMBRE 16 DE 2004

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000561 00000000 Folios: 339
Fecha (RMB): 2005-01-03 16:10:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NINCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713438	16/12/2004	2,548,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 204
FECHA : ENERO 3 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05000501 00000000 Folios: 359
Fecha (HH): 2005-01-03 16:10:12
Tramita : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

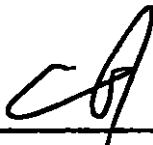
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	29723663	03/01/2005	4,460,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	21,000.00
		TOTAL :	21,000.00

SDM: VEINTIUNO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden, 5

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para presentarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 6th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on to be valid and good all that said agents may do and on the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England.

SIMON RICHARD REEVE
Duly Authorised Signatory

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehammen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

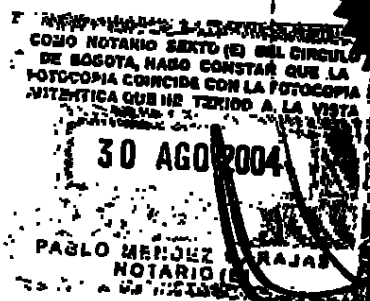
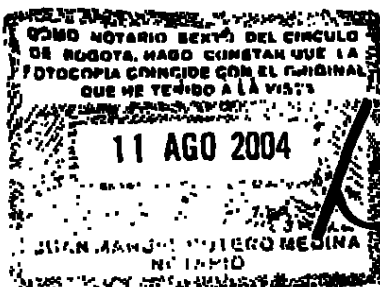
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra-Malarehammen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by John Haig Elmerdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 02 August 2004

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

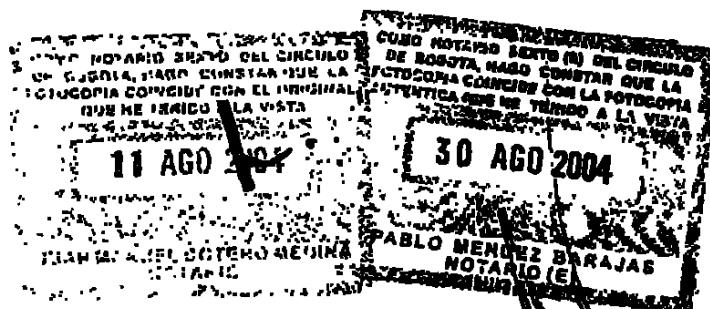
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



7

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

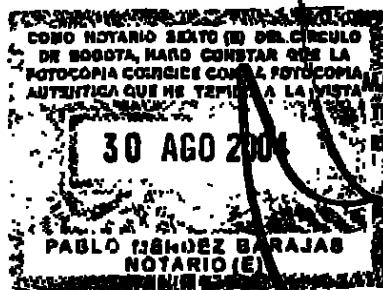
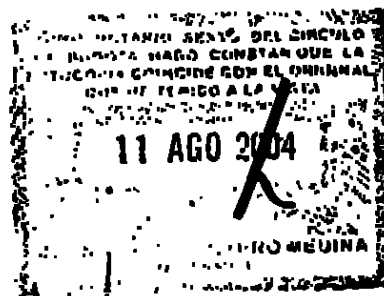
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



thk
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

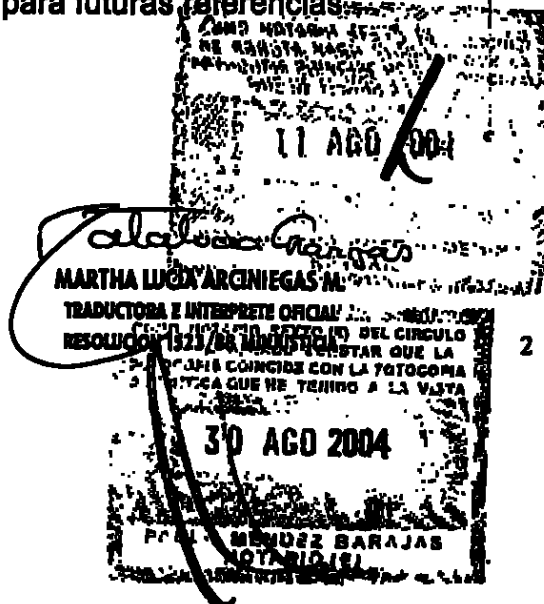
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erksørdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina
- E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta en una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



MINISTERIO DE

750169
Martha Arancibia
COPIA FIRMADA POR MI EN EL
DOCUMENTO DEL SERPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

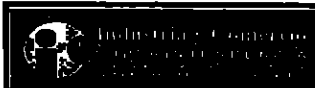
UNIDAD ASUMI
UNIDAD DEL TEXTO

12:06

RECEPCIÓN DE
NOTIFICACIONES

CUMPLIENDO CON LO DISPUESTO EN EL
ARTICULO 100 DEL CODIGO DE PROCEDIMIENTO
PENAL, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (U)

CUMPLIENDO CON LO DISPUESTO EN EL
ARTICULO 100 DEL CODIGO DE PROCEDIMIENTO
PENAL, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (U)



FORMATO DE DIGITALIZACIÓN
RELACION DE ANEXOS



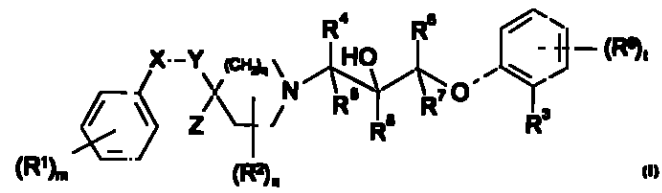
Royal
Technologies S.A.
Impresión Digital y Digitalización

9

Expediente No		05000581	No de Folia
Item		No de Unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIÓDICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

UN sobre q1 contiene
arte final



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01185

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 491/10, C07D 471/10, C07D 221/20, C07D 209/54, A61K 31/438, A61K 31/403, A61K 31/407, A61P 11/06

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07D, A61K, A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clasificaciones como arriba

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 9825605 A1 (MERCK & CO. INC.), 18 de junio de 1998 (18.06.98), ver la parte de los ejemplos 30-42	1-22
A	WO 0014086 A1 (LEUKOSITE, INC.), 16 de marzo de 2000 (16.03.00), ver la parte ejemplos 68-77	1-22
A	Eur J Med Chem, Volumen 31, 1996, MD Pujol et al: "Esiropiperidinas tricíclicas novedosas. Síntesis y actividad adrenérgica de espiro (1,3-benzodioxolopiperidinas) y espiro (1, 3-benzodioxanepiperidinas)", página 889-página 894	1-22

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

20 de octubre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

22/10/2003

Nombre y dirección del correo de ISA
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado
Eva Johansson/EÖ
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Julio 1998)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/SE 03/01185

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 0164213 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 7 de septiembre de 2001 (07.09.01) -----	1-22
A	WO 9831364 A1 (MERCK & CO., INC.), 23 de julio de 1998 (23.07.98) -----	1-22
A	EP 0004951 A1 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT), 31 de octubre de 1979 (31.10.79) -----	1-22

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01185

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 21 y 22
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

ver siguiente hoja
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01185

Las reivindicaciones 21 y 22 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/ un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01185

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9825605 A1	18/06/98	AU 737107 B AU 4954297 A AU 5803398 A EP 0937244 A GB 9703005 D NZ 335885 A US 6387232 B US 5962462 A	09/08/01 29/05/98 03/07/98 25/08/99 00/00/00 26/01/01 14/05/02 05/10/99
WO 0014086 A1	16/03/00	AU 2464999 A CA 2342882 A EP 1109804 A JP 2002524458 T US 6288083 B US 6288084 B US 6503926 B US 20022161005 A	27/03/00 16/03/00 27/06/01 06/08/02 11/09/01 11/09/01 07/01/03 31/10/02
WO 0164213 A1	07/09/01	AU 4339401 A	12/09/01
WO 9831364 A1	23/07/98	AU 6133098 A EP 1003743 A GB 9707490 D JP 2001508798 T US 6124319 A	07/08/98 31/05/00 00/00/00 03/07/01 26/09/00
EP 0004951 A1	31/10/79	CA 1132988 A CA 1132989 A DE 2961804 D ES 479368 A JP 54145660 A US 4166120 A	05/10/82 05/10/82 00/00/00 16/07/79 14/11/79 28/08/79

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01185

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 491/10, C07D 471/10, C07D 221/20, C07D 209/54, A61K 31/438,
A61K 31/403, A61K 31/407, A61P 11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 9825605 A1 (MERCK & CO., INC.), 18 June 1998 (18.06.98), see part. examples 30-42 --	1-22
A	WO 0014086 A1 (LEUKOSITE, INC.), 16 March 2000 (16.03.00), see part. examples 68-77 --	1-22
A	Eur J Med Chem, Volume 31, 1996, MD Pujol et al: "Novel tricyclic spiro piperidines. Synthesis and adrenergic activity of spiro (1,3-benzodioxolopiperidines) and spiro(1,3- benzodioxanepiperidines)", page 889 - page 894 --	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2003

Date of mailing of the international search report

22-10-2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/EB

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/01185

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0164213 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 7 Sept 2001 (07.09.01) --	1-22
A	WO 9831364 A1 (MERCK & CO., INC.), 23 July 1998 (23.07.98) --	1-22
A	EP 0004951 A1 (HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT), 31 October 1979 (31.10.79) -- -----	1-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 03/01185

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21 and 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

19
International application No.
PCT/SE 03/01185

Claims 21 and 22 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practiced on the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

06/09/03

International application No.
PCT/SE 03/01185

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	9825605	A1	18/06/98	AU	737107 B	09/08/01
				AU	4954297 A	29/05/98
				AU	5803398 A	03/07/98
				EP	0937244 A	25/08/99
				GB	9703005 D	00/00/00
				NZ	335885 A	26/01/01
				US	6387232 B	14/05/02
				US	5962462 A	05/10/99
WO	0014086	A1	16/03/00	AU	2464999 A	27/03/00
				CA	2342882 A	16/03/00
				EP	1109804 A	27/06/01
				JP	2002524458 T	06/08/02
				US	6288083 B	11/09/01
				US	6288084 B	11/09/01
				US	6503926 B	07/01/03
				US	2002161005 A	31/10/02
WO	0164213	A1	07/09/01	AU	4339401 A	12/09/01
WO	9831364	A1	23/07/98	AU	6133098 A	07/08/98
				EP	1003743 A	31/05/00
				GB	9707490 D	00/00/00
				JP	2001508798 T	03/07/01
				US	6124319 A	26/09/00
EP	0004951	A1	31/10/79	CA	1132988 A	05/10/82
				CA	1132989 A	05/10/82
				DE	2961804 D	00/00/00
				ES	479368 A	16/07/79
				JP	54145660 A	14/11/79
				US	4166120 A	28/08/79

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

21

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de Enero de 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/005295 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 491/10,
471/10, 221/20, 209/54, A61K 31/438, 31/403, 31/407,
A61P 11/06

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2003/001185

(22) Fecha de Registro Internacional: 7 de julio de 2003
(07.07.2003)

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Idioma de registro:

Inglés

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto a la facultad del solicitante para aplicar y obtener una patente (Regla 4.17 (ii)) para las siguientes designaciones AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KO, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0202133-5 8 de julio de 2002 (08.07.2002)

SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Sodertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): HOSSAIN, Naftzal, [IN/IS] AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE). IVANOVA, Svetlana [RU/SE]; AstraZeneca R & D. Lund, S-221 87 Lund (SE). MENSONIDES-HARSEMA, Marguerite [NL/SE] AstraZeneca R & D. Lund, S-221 87 Lund (SE).

Publicado:

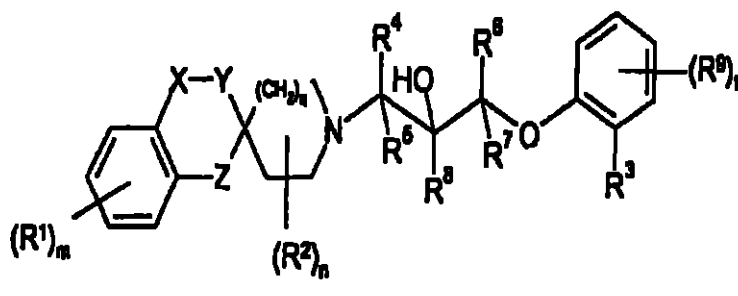
- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Sodertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(54) Título: ESPIROPIPERIDINAS O ESPIROPIRROLIDINAS TRICICLICAS NOVEDOSAS



(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) donde m, R¹, n, R², q, X, Y, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se define en la especificación, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

22

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 January 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/005295 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 491/10,
471/10, 221/20, 209/54, A61K 31/438, 31/403, 31/407,
A61P 11/06

LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SI, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SE2003/001185

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KL, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 7 July 2003 (07.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0202133-5 8 July 2002 (08.07.2002) SE

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO
patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): HOSSAIN, Naimul
[IN/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).
IVANOVA, Svetlana [RU/SE]; AstraZeneca R & D Lund,
S-221 87 Lund (SE). MENSONIDES-HARSEMA, Mar-
guerite [NL/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund
(SE).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

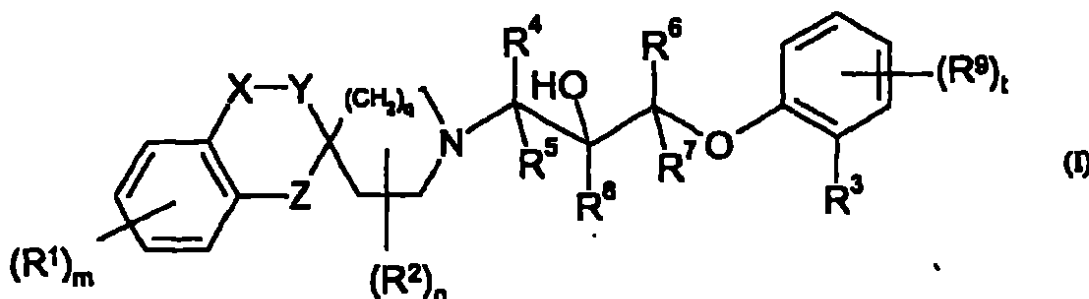
Published:

— with international search report

(81) Designated States (national): AB, AQ, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GH, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, KG, KP, KR, KZ, LC.

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL TRICYCLIC SPIROPIPIRIDINES OR SPIROPYRROLIDINES



(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I) wherein m, R¹, n, R², q, X, Y, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, i and R⁹ are as defined in the specification, processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in therapy.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

23

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100684-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/SE 2003/001185	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 07.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.07.2002																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 491/10, C07D 471/10, C07D 221/20, C07D 209/54, A61K 31/438, A61K 31/403, A61K 31/407, A61P 11/06																										
Solicitante AstraZeneca AB et al																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>4</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 15.01.2004	Fecha de terminación de este reporte 03.11.2004																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Eva Johansson/BS Teléfono No. +46 8 782 25 00																									

25

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

☒ la solicitud internacional según se presentó/ suministro originalmente

☐ la descripción:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ los dibujos:

Páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
Páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ listado de secuencia (especificar) _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2©)..

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ secuencia que enumera (especificar) _____
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar) _____

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 21,22

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 21, 22 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (especificar):

Ver Regla 67.1. (iv) del PCT.: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. _____

son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/SE2003/001185

26

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones 1-20	SI
	Reivindicaciones	NO

2. Citaciones y explicaciones (Norma 70.7)

Documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional

D1: WO 9825605 A1
D2: WO 0014086 A1
D3: Eur J. Med Chem., vol 31, 1996, p. 889-895
D4: WO 0164213 A1
D5: WO 9831364 A1
D6: EP 0004951 A1

Los documentos citados representan el estado general de la técnica. La invención definida en las reivindicaciones 1-20 no está revelada por ninguno de estos documentos.

Los compuestos reivindicados difieren de los compuestos conocidos en la sustitución del grupo de piperidina en el átomo de nitrógeno.

La técnica anterior citada no da ninguna indicación que conlleve a una persona versada en la materia a los derivados 1'H, 3H-espiro [benzofurano/indeno/benzodioxolo/cromeno-piperidina]-1-il- que puedan ser usados en el tratamiento de enfermedades humanas o condiciones en las cuales la modulación de la actividad receptora de la quemocina sea benéfica. Por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia para una persona versada en la materia.

En consecuencia, la invención definida en las reivindicaciones 1-20 es novedosa y se considera que el paso inventivo está implícito. La invención es industrialmente aplicable.

28

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
ANKOM 05 NOV 2004 GPS		
DATA		
ENTERED		
FINAL		
CHECK		

Applicant's or agent's file reference 100684-1 WO	FOR FURTHER ACTION Sec Form PCT/IPEA/41	
International application No. PCT/SE2003/001185	International filing date (day/month/year) 07.07.2003	Priority date (day/month/year) 08.07.2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 491/10, C07D 471/10, C07D 221/20, C07D 209/54, A61K 31/438, A61K 31/403, A61K 31/407, A61P 11/06		
Applicant AstraZeneca AB et al		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:

- a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
- ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
- ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
- b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the report
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 15.01.2004	Date of completion of this report 03.11.2004
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Eva Johansson/BS Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2003/001185

28

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) -- see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(e)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

32

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2003/001185

29

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 21, 22

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 21, 22
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard
the computer readable form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/SE2003/001185

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-20</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-20</u>	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-20</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Documents cited in the International Search Report:

D1: WO 9825605 A1

D2: WO 0014086 A1

D3: Eur. J. Med. Chem., vol.31, 1996, p. 889-895

D4: WO 0164213 A1

D5: WO 9831364 A1

D6: EP 0004951 A1

The cited documents represent the general state of the art.
The invention defined in claims 1-20 is not disclosed by any of these documents.

The claimed compounds differ from the known compounds in the substitution on the piperidine group on the nitrogen atom.

The cited prior art does not give any indication that would lead a person skilled in the art to the claimed 1'H,3H-spiro[benzofuran/indene/benzodioxole/cromene-piperidin]-1-yl derivatives which can be used in the treatment of human diseases or conditions in which modulation of chemokine receptor activity is beneficial. Therefore, the claimed invention is not obvious to a person skilled in the art.

Accordingly, the invention defined in claims 1-20 is novel and is considered to involve an inventive step. The invention is industrially applicable.

ESPIROPIPERIDINAS O ESPIR PIRR LIDINAS TRICÍCLICAS

NOVEDOSAS

31

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) donde m, R¹, n, R², q, X, Y, Z, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, t y R⁹ son como se define en la especificación, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

33

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización terapéutica.

Las quimocinas juegan un papel importante en la respuesta inmune e inflamatoria en varias enfermedades y desórdenes, incluyendo el asma y enfermedades alérgicas, así como también en patologías de auto inmunidad tales como artritis reumatoide, y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia de proteínas en crecimiento de 8-14 kDa, caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. La superfamilia quimocina puede dividirse en dos grupos principales que exhiben motivos de características estructurales, las familias Cys-X-Cys (C-X-C) y Cys-Cys (C-C). Estas se distinguen sobre la base de la inserción de un aminoácido sencillo entre el par próximo NH de residuos de cisteína y la secuencia similar.

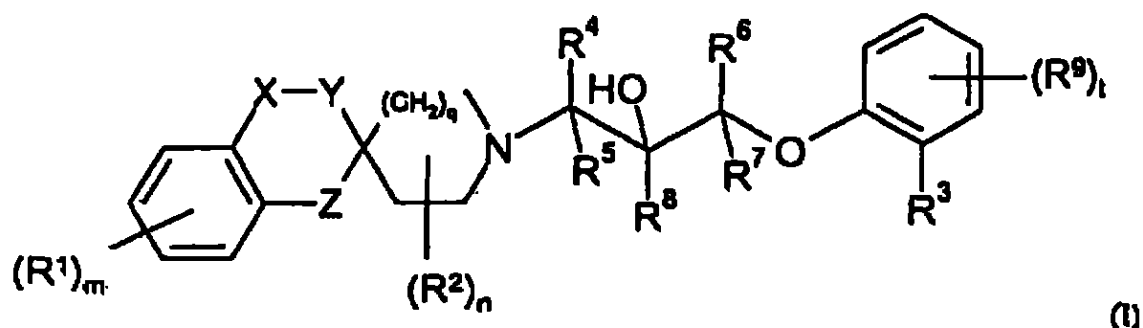
Las quimocinas C-X-C incluyen potentes varios quimio atractores y activadores de neutrófilos tales como interleuquin-8 (IL-8) y el péptido activador de neutrófilo 2 (NAP-2).

Las quimocinas C-C incluyen potentes quimio atractores de monocitos y linfocitos pero no neutrófilos tales como las proteínas humanas monocito quimotácticas 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas en Activación, Normal T Expresadas y Secretadas), eotaxina y las proteínas macrófago inflamatorias 1α y 1β (MIP- 1α y MPI- 1β).

Los estudios han demostrado que las acciones de las quimocinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados de proteína G, entre los

cuales están los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 Y CXCR4. Estos receptores representan óptimos objetivos para desarrollo de drogas, puesto que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de desórdenes y enfermedades, como las anteriormente mencionadas.

De conformidad con la presente invención, por lo tanto se proporciona un compuesto de fórmula



donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 independientemente representa un halógeno, ciano, hidroxil, C_1 - C_8 alquil, C_1 - C_8 haloalquil, C_1 - C_8 alcoxi o sulfonamido;

X representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$, o $-C(O)-$ y Y representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$, o $-C(O)-$, ó X y Y juntos representan un grupo $-CH=C(CH_3)-$ o $-C(CH_3)=CH-$, y Z representa un enlace, $-O-$, $-NH-$ o $-CH_2-$, siempre que solo uno de X , Y y Z puede representar un enlace en cualquier momento específico y siempre que X y Y no representen juntos simultaneamente $-O-$ o $-C(O)-$;

n es 0, 1 o 2;

3/

cada R² independientemente representa un halógeno o un C₁-C₆ alquil;

q es 0 o 1;

R³ representa -NHC(O)R¹⁰, -C(O)NR¹¹ R¹² o -COOR^{12a};

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ cada una independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆;

t es 0, 1 o 2;

Cada R⁹ independientemente representa un halógeno, ciano, hidroxil, carboxil, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxycarbonil, C₁-C₆ haloalquil, o C₁-C₆ alquil opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de carboxil y C₁-C₆ alcoxycarbonil;

R¹⁰ representa un grupo C₁-C₆ alquil, C₂-C₆ alquenil, C₃-C₆ cicloalquil, adamantil, C₅-C₆ cicloalquenil, fenil o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, hidroxil, oxo, halógeno, carboxil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilcarbonil, C₁-C₆ alcoxycarbonil, fenil y -NHC(O)-R¹³, o

R¹⁰ representa un grupo -NR¹⁴ R¹⁵ o -O-R¹⁶;

R¹¹ y R¹² cada uno independientemente representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un anillo de 3- a 6- miembros saturado o no saturado, opcionalmente incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente, incluyendo un grupo que hace de puente, el anillo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆

34

35

35

hidroxialquil y C₁ –C₆ haloalquil, (iii) un grupo C₁ –C₆ alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, amino, hidroxil, C₁ –C₆ haloalquil, carboxil, C₁ –C₆ alcoxi, C₁ –C₆ alcoxycarbonil, C₁–C₆ alcoxycarbonilamino y un anillo saturado o no saturado de 3- a 6- miembros opcionalmente incluyendo al menos un heteróatomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y, opcionalmente, incluyendo un grupo que hace puente, el anillo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, oxo (=O), C₁ –C₆ alquil, C₁ –C₆ hidroxialquil y C₁ –C₆ haloalquil, o (iv) C₁ –C₆ alquilsulfonil, o

R¹¹ y R¹² juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros que opcionalmente incluye un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo y que es opcionalmente fusionado a un anillo de benceno para formar un sistema de anillos de 8- a 11- miembros, el anillo heterocíclico o el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, amido, C₁ –C₆ alquil, C₁ –C₆ hidroxialquil, C₁ –C₆ alcoxi, C₁ –C₆ alcoxycarbonil, C₁ –C₆ haloalquil, C₁ –C₆ alquilamino, di- C₁ –C₆ alquilamino, C₁ –C₆ alquilamino, C₁ –C₆ alquilcarbonil, C₁ –C₆ alquilcarbonilamino, C₁ –C₆ alquilaminocarbonil, di C₁ –C₆ alquilaminocarbonil, fenil, halofenil, fenilcarbonil, fenilcarboniloxi e hidroxidifenilmetil;

R^{12a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁ –C₆;

R¹³ representa un grupo alquil C₁ –C₆, amino o fenil;

R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁ –C₆ alquil, C₁ –C₆ alquilsulfonil, fenil, o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al

36

~~8~~

menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido como fue definido anteriormente para R^{10} , o

R^{14} y R^{15} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros que opcionalmente incluye un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico siendo opcionalmente sustituido por al menos un hidroxil; y

R^{16} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo $C_1 - C_8$ alquil, fenil, o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido como fue definido anteriormente para R^{10} ;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dentro del contexto de la presente descripción, a menos que se afirme lo contrario, un grupo sustituyente alquil o alquenal o una mitad alquil en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Las mitades alquil en un grupo sustituyente di-alquilamino o di-alquilaminocarbonil pueden ser las mismas o diferentes. Un grupo sustituyente haloalquil o halofenil constará de por lo menos un átomo de halógeno, ejemplo: uno, dos, tres o cuatro átomos halógeno. Un sustituyente hidroxialquil puede contener uno o más grupos hidroxil pero preferiblemente contiene uno o dos grupos hidroxil. En el anillo sustituido por R^2 , R^2 puede estar enlazado a cualquier átomo de carbono apropiado del anillo, incluyendo el átomo de carbono del $(CH_2)_q$. Cuando R^{11} y R^{12} o R^{14} y R^{15} representan un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros, se deberá entender que el heterociclo contendrá no más de dos heteroátomos en

~~36~~

6
37

el anillo: el átomo de nitrógeno del anillo al cual R^{11} y R^{12} o R^{14} y R^{15} están enlazados y opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. En la definición de R^{10} (o R^{14} , R^{15} o R^{16}) se debe tener en cuenta que el sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado, de 5 a 10 miembros puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas. De manera similar, en la definición de R^{11} o R^{12} , un anillo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros, opcionalmente consiste de al menos un anillo heteroátomo en el anillo, que puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Un sistema de anillo no saturado estará parcial o completamente no saturado.

En una realización de la invención, m es 0 ó 1.

Cada R^1 representa independientemente un halógeno (ejemplo: cloro, fluor, bromo ó yodo), ciano, hidroxil, alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (ejemplo: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo ó *n*-hexilo), haloalquilo C_1-C_6 o preferiblemente C_1-C_4 , (ej.: trifluormetilo), alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej.: metoxi, etoxi, *n*-propoxi o *n*-butoxi) o sulfonamido.

En una realización de la invención, cada R^1 independientemente representa halógeno, alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , o haloalquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 .

En otra realización, cada R^1 representa independientemente fluor, cloro, metilo o trifluormetilo.

Las combinaciones de X y Y de interés particular incluyen una o más de las siguientes:

1

38

X	Y
Enlace	O
O	Enlace
CH ₂	Enlace
Enlace	CH ₂
CH ₂	O
O	CH ₂
C(O)	O
O	C(O)
CH ₂	CH ₂
-CH=C(CH ₃)-	

En una realización de la invención, X y Y tienen los siguientes significados:

X	Y
Enlace	O
O	Enlace
CH ₂	O
O	CH ₂
C(O)	O
O	C(O)
CH ₂	CH ₂
-CH=C(CH ₃)-	

En una realización de la invención; Z representa un enlace, -O- o -CH₂-.

140

Las combinaciones de X, Y y Z de interés particular incluyen una o más de las siguientes:

X	Y	Z
Enlace	O	CH ₂
O	Enlace	CH ₂
CH ₂	Enlace	O
Enlace	CH ₂	O
CH ₂	O	Enlace
C(O)	O	Enlace
O	C(O)	Enlace
CH ₂	CH ₂	Enlace
O	Enlace	O
Enlace	O	O
CH ₂	CH ₂	O
O	CH ₂	CH ₂
-CH=C(CH ₃)-		Enlace

En una realización de la invención, X, Y, y Z, tienen los siguientes significados:

X	Y	Z
Enlace	O	CH ₂
O	Enlace	CH ₂
CH ₂	O	Enlace
O	CH ₂	Enlace
C(O)	O	Enlace

O	C(O)	Enlace
CH ₂	CH ₂	Enlace
Enlace	O	O
O	Enlace	O
-CH=C(CH ₃)-		Enlace

En otra realización de la invención, X, Y y Z tienen los siguientes significados:

X	Y	Z
Enlace	O	CH ₂
O	Enlace	CH ₂
CH ₂	Enlace	O
Enlace	CH ₂	O
CH ₂	O	Enlace

Todavía en otra realización de la invención, X, Y y Z tienen los siguientes significados:

X	Y	Z
Enlace	O	CH ₂
O	Enlace	CH ₂
CH ₂	O	Enlace

Cada R² representa independientemente halógeno (ej. cloro, flúor, bromo, o yodo) o alquil C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, o n-hexilo).

En otra realización de la invención, n es 1 y R^2 representa halógeno, particularmente flúor.

En una realización de la invención, R^3 representa $-NHC(O)R^{10}$.

En otra realización de la invención, R^3 representa $-C(O)NR^{11}R^{12}$.

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, o n-hexilo).

En una realización de la invención, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En otra realización de la invención, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cada uno representan un átomo de hidrógeno y R^8 representa un grupo metilo.

En otra realización de la invención, R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno representa un átomo de hidrógeno.

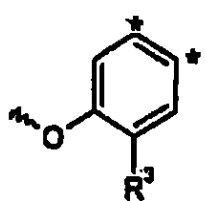
En una realización de la invención, t es 0, 1 ó 2.

Cada R^9 independientemente representa halógeno (ej. cloro, flúor, bromo, ó yodo), ciano, hidroxil, carboxil, alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxi, etoxi, n-propoxi ó n-butoxi), alcóxicarbonilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, ó n-butoxycarbonilo), haloalquil, C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. trifluormetilo), ó alquil, C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, ó n-hexilo) sustituido opcionalmente por al menos un sustituyente (ej. Uno, dos o tres sustituyentes) seleccionados independientemente de carboxil y alcóxicarbonil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, ó n-butoxycarbonilo).

En una realización de la invención, cada R^9 representa independientemente halógeno, ciano, hidroxil, carboxil, alcoxi, C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcóxicarbonil C_1-C_6 , preferiblemente C^1-C_4 , haloalquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 ó alquil, C_1-C_6 ó preferiblemente C_1-C_4 .

En otra realización de la invención cada R^9 representa independientemente halógeno, hidroxil, carbóxil, metilo, metoxi, metoxycarbonilo ó trifluorometilo.

R^9 está enlazado preferiblemente a un átomo de carbono localizado en la posición *para* con respecto al átomo de carbono al cual o el átomo de oxígeno o el grupo R^3 está enlazado como se indica con los asteriscos en la estructura parcial mostrada a continuación.



R^{10} puede representar un grupo alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo ó n-hexilo), alquenil C_2-C_6 preferiblemente C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 (cilopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo), adamantilo, cicloalquenilo C_5-C_6 , fenilo ó un sistema de anillo heterocíclico saturado a no saturado de 5 a 10 miembros que consta de por lo menos un heteroátomo en el anillo (ej. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales (es decir cada uno de los grupos referidos y el sistema de anillo) puede ser opcionalmente sustituido por uno o más (ej. uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, hidróxil, oxo, halógeno (ej. fluor, cloro, bromo o yodo), carboxil, alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo,

isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, o n-hexilo), alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, (ej. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquiltio C₁-C₆, preferiblemente C¹-C₄ (ej. metiltio o etiltio), alquilcarbonilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₆ (ej. metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), alcóxicarbonilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), fenilo y -NHC(O)-R¹³.

En el sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5 a 10 miembros, R¹⁰ puede ser monocíclico o policíclico (ej. bicíclico), ejemplos del cual incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, quinolinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

En una realización de la invención, R¹⁰ representa un grupo alquil C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenil o un sistema de anillos heterocíclico saturado o no saturado de 5 a 6 miembros que consta de por lo menos un heteroátomo en el anillo (ej. uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre cada uno de los cuales (es decir cada uno de los grupos referidos y el sistema de anillo) puede ser opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, hidroxil, oxo, halógeno, carboxil, alquil, C₁-C₆ preferiblemente C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquiltio C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquilcarbonil C₁-C₄, preferiblemente C₁-C₄, alcóxicarbonilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, fenilo y -NHC(O)-R¹³.

En otra realización de la invención, R^{10} representa un grupo alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 o fenilo, cada uno de los cuales puede ser sustituido opcionalmente por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 .

Todavía en otra realización de la invención, R^{10} representa alquilo C_1-C_6 , ciclopentilo o fenilo.

De manera alterna, R^{10} puede representar un grupo $-NR^{14}R^{15}$ o $-OR^{16}$.

R^{14} y R^{15} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alquilosulfonilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, tert-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo o n-hexilsulfonilo), fenilo o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5 a 10 miembros que consta de por lo menos un heteroátomo en un anillo (Ej. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo (es decir cada uno de los grupos referidos incluyendo el sistema de anillo) siendo sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para R^{10} (que es, opcionalmente sustituido con uno o más (ej. uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, hidróxil, oxo, halógeno (ej. flúor, cloro, bromo o yodo), carboxil, alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquiltio C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metiltio o etiltio),

alquilcarbonilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), alcóxicarbonilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), fenilo y $-NHC(O)-R^{13}$, o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que además opcionalmente comprende un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (ej. pirrolidinilo, piperidinilo, morfolino, piperazilino o tiomorfonilino), el anillo heterocíclico siendo sustituido opcionalmente por al menos un hidroxil (ej. uno o dos hidróxilos).

En R^{14} o R^{15} , el sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5 a 10 miembros puede ser monocíclico o policíclico (ej. bicíclico), ejemplos de los cuales incluyen: pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, quinolinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, y combinación de cualquiera de dos más de los mismos.

En una realización de la invención, R^{14} y R^{15} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 o alquilsulfonilo C_1-C_6 , cada grupo siendo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente para R^{10} , o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que además opcionalmente comprenden un átomo anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo, el anillo heterocíclico siendo opcionalmente sustituido por al menos un hidroxil.

En una realización posterior, R^{14} y R^{15} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilsulfonilo, o R^{14} y

R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que es sustituido opcionalmente por al menos un hidróxilo.

Todavía en otra realización, R^{14} y R^{15} cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilsulfonilo, o R^{14} y R^{15} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados forman un anillo pirrolidinilo ó piperidinilo opcionalmente sustituido por un grupo hidróxilo.

R^{16} representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), fenilo o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5 a 10 miembros que consta de por lo menos un heteroátomo en el anillo (ej. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo (ej. cada uno de los grupos referidos incluyendo el sistema de anillo) siendo sustituido opcionalmente como se definió anteriormente para R^{10} (que es, opcionalmente sustituido con uno o más (ej. uno, dos, tres o cuatro) sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, hidróxilo, oxo, halógeno (ej. flúor, cloro, bromo o yodo), carboxilo, o alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), alcoxi C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alquilo C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (ej. metiltio o etiltio) alquilcarbonilo, C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , (ej. metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo o n-hexilcarbonilo), alcóxicarbonilo C_1-C_6 preferiblemente C_1-C_4 , (ej. metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), fenilo y $-NHC(O)-R^{13}$).

En R¹⁶ el sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5 a 10 miembros puede ser monocíclico o policíclico (ej. bicíclico), ejemplos de los cuales incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, pirazolilo, tiazolidinilo, tienilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, indolilo, quinolinilo, benzimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos.

R¹¹ y R¹² cada uno independientemente representa:

- (i) Un átomo de hidrógeno,
- (ii) Un anillo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros que comprenden opcionalmente por lo menos un heteroátomo en el anillo (ej. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y además opcionalmente comprende un grupo que hace de puente puente (ejemplos del cual incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, fenilo, pirolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, tetrahidrofuranilo y combinaciones de cualquiera dos o más de los mismos), el anillo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (ej. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (ej. flúor, cloro, bromo o yodo), hidróxil, alquil C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₅ (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilopropilo o n-hexilo), hidroxialquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (ej. -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH(OH)CH₃) y haloalquilo C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (ej. trifluorometil),

- (iii) Un grupo alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (ej. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (ej. fluor, cloro, bromo, o yodo), amino (-NH₂), hidroxil, haloalquilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. trifluorometil), carboxil, alcoxi C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alcoxicarbonilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), alquilocarbonilamina C₁-C₂, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metilocarbonilamino o etilocarbonilamino) y un anillo saturado o no saturado de tres a seis miembros que consta de por lo menos un heteroátomo en el anillo (ej. uno, dos tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y además opcionalmente consta de un grupo que hace de puente (ejemplos de lo cual incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, fenilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrazolilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, tetrahidrofuranilo y combinaciones de cualquiera de dos o más de los mismos), el anillo siendo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente (ej. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (ej. flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxil, oxo (=O), alquilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), hidroxialquilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. -CH₂ OH, -CH₂CH₂ OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH(OH)CH₃) y haloalquilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄, (ej. trifluometilo) o

- (iv) Alquilsulfonilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilsulfonilo o etilsulfonilo), o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que además opcionalmente consta de un átomo de nitrógeno, oxígeno o de azufre en el anillo (ej. pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfonilo) y que está opcionalmente fusionado a un anillo de benceno para formar un sistema de anillo de 8 a 11 miembros (ej. dihidroisoquinolinilo o dihidroisoindolilo), el anillo o sistema de anillo heterocíclico siendo sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente (ej. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (ej. flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxil, amido ($-CONH_2$), alquilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), hidroxialquilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ o $-CH(OH)CH_3$), alkoxi C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alkoxicarbonilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metoxicarbonilo o etoxicarbonilo), haloalquilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. trifluorometilo), alquilamino C_1-C_8 preferiblemente C_1-C_4 , (ej. metilamino o etilamino), di-alquilamino C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. dimetilamino), alquilcarbonilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 ej. metilcarbonilo o etilcarbonilo), alquilcarbonilamina C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilcarmonilamina o etilcarbonilamina), alquilaminocarbonilo C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilaminocarbonilo o etilaminocarbonilo),

29 SD
di-alquilaminocarbonilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. dimetilaminocarbonilo), fenilo, halofenilo (ej. fluorofenilo o clorofenilo), fenilcarbonilo, fenilcarboniloxi e hidroxidifenilmetil.

En una realización de la invención, R¹¹ y /o R¹² representan un anillo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros que consta de por lo menos un heteroátomo en el anillo (ej. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre y además opcionalmente consta de un grupo que hace de puente, el anillo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (ej.: uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxil, alquil C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₅ (ej.: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo o n-hexilo) e hidroxialquilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej.: -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH(OH)CH₃).

En una posterior realización de la invención, R¹¹ y/o R¹² representan un anillo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros que consta de al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y opcionalmente además consta de un grupo puente (en particular, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo [2.2.1] heptilo, fenilo, pirrolidinilo, y tetrazolilo), el anillo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (ej.: uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxil, alquil C₁-C₅ e hidroxialquilo C₁-C₂.

En una realización de la invención, R¹¹ y/o R¹² representan un grupo alquil C₁-C₈ opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (ej.: uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de amino,

30

[illegible]

En otra realización de la invención, R^{11} y/o R^{12} representan un grupo alquil C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (ej. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de amino, hidróxil, alcoxi C_1-C_4 , alcóxicarbonilo, alquilcarbonilamino C_1-C_2 y un anillo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros que opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno y oxígeno y además opcionalmente comprende de un grupo que hace de puente (en particular, ciclopropilo, biciclo[2.2.1] heptilo, fenil o tetrahidrofurano), el anillo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (ej.

uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de oxo (ej. para formar un anillo 2,5 dioxoimidazolidinilo) y alquil C₁-C₂.

En una realización de la invención, R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que además opcionalmente consta de un átomo de nitrógeno, oxígeno o de azufre en el anillo (ej. pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tiomorfolinilo) y que está opcionalmente fusionado a una anillo de benceno para formar un sistema de anillo de 8 a 11 miembros (ej. dihidroisoquinolinilo o dihidroisoindolilo), el anillo heterocíclico o el sistema de anillo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (ej. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (ej. fluor, cloro, bromo o yodo), hidróxil, amido, alquil C₁-C₈ preferiblemente C₁-C₄ (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), hidroxialquilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂ CH₂CH₂OH, o -CH(OH)CH₃), alcoxi C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), alcóxicarbonilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metoxycarbonilo o etoxycarbonilo), haloalquilo C₁-C₈ preferiblemente C₁-C₄ (ej. trifluorometilo), di-alquilamino C₁-C₄, preferiblemente C₁-C₄ (ej. dimetilamino) alquilcarbonilamino C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metilcarbonilamino o etilcarbonilamino), di-alquilaminocarbonilo C₁-C₈, preferiblemente C₁-C₄ (ej. dimetilaminocarbonilo), fenilo, halofenilo (ej. fluorofenilo o clorofenilo), fenilcarboniloxi e hidroxidifenilmetil).

En una realización de la invención, R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de

5 a 6 miembros que opcionalmente además comprende un átomo de nitrógeno, oxígeno o de azufre en el anillo y que está opcionalmente fusionado a un anillo de benceno para formar un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, el anillo heterocíclico o sistema de anillo siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidroxil, amido, alquil C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alcóxicarbonilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, di-alquilamino C₁-C₂, alquilcarbonilamino C₁-C₂, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₂, fenilo, clorofenilo, fenilcarboniloxi e hidroxidifenilmetilo.

En otra realización de la invención, R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico o un sistema de anillo seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidroisoquinolinilo y dihidroisoindolilo, el anillo heterocíclico o sistema de anillo siendo sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, hidróxil, amido, metilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, metoxi, metóxicarbonilo, trifluorometilo, dimetilamino, metilcarbonilamino, dimetilaminocarbonilo, fenilo, clorofenilo, fenilcarboniloxi e hidroxidifenilmetilo.

R^{12a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄ (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo).

En una realización de la invención, R^{12a} representa un átomo de hidrógeno un grupo metilo.

R^{13} representa un grupo alquil C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 (ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo o n-hexilo), amino o grupo fenilo.

En una realización de la invención:

Cada R^1 independientemente representa halógeno o alquil C_1-C_6 ;

Cualquiera de los dos X y Y representa un enlace y el otro de X y Y representan un átomo de oxígeno y Z representa $-CH_2-$, o X representa $-CH_2-$, Y representa un átomo de oxígeno y Z representa un enlace;

R^4 , R^5 , R^6 y R^7 cada uno representa un átomo de hidrógeno y R^8 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 ;

t es 1 ó 2; y

cada R^9 independientemente representa hidróxilo (ej. en la posición *para* con respecto a R^3) o halógeno (ej. en la posición *para* con respecto a R^3 o en la posición *para* con respecto a $-O-$).

En una realización de la invención:

m es 0 ó 1; .

cada R^1 independientemente representa flúor, cloro, metilo o trifluorometilo; o X representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$ o $-C(O)-$ y Y representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$ o $-C(O)-$, o X y Y juntas representan un grupo $-CH=C(CH_3)-$, y Z representa un enlace, $-O-$, o $-CH_2-$, siempre que solamente uno de X, Y y Z puede representar un enlace en cualquier momento y siempre que X y Y no representen ambos simultáneamente $-O-$ o $-C(O)-$;

n es 0 ó 1;

R^2 representa flúor;

q es 0 ó 1;

R^3 representa $-NHC(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ o $-COOR^{12a}$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo metil;

t es 0, 1 ó 2;

cada R^9 independientemente representa halógeno, hidróxil, carboxil, metilo, metoxi, metoxicarbonilo o trifluorometilo;

R^{10} representa un metilo, ciclopentilo, fenilo o un grupo $-NR^{14}R^{15}$;

R^{11} y R^{12} cada uno representa independientemente (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un anillo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros opcionalmente comprende al menos un átomo de nitrógeno en el anillo y además opcionalmente comprende un grupo que hace de puente, el anillo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidróxil, alquil, C_1-C_5 e hidroalquilo C_1-C_2 ,

(iii) grupo alquil C_1-C_6 opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de amino, hidroxil, alcoxi C_1-C_4 , alcoxicarbonilo C_1-C_2 , alquilcarbonilamino C_1-C_2 y un anillo saturado o no saturado de 3 a 6 miembros que opcionalmente comprende uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno y oxígeno y conteniendo además opcionalmente un grupo que hace de puente, el anillo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de oxo y alquilo C_1-C_2 , o (iv) metilsulfonilo, o R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que además opcionalmente consta de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo y que está opcionalmente fusionado a un anillo de benceno para formar un sistema de anillo de 9 a 10 miembros, el anillo

heterocíclico o el sistema de anillo siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, hidróxilo, amido, alquil C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alcoxycarbonilo C₁-C₂, haloalquilo C₁-C₂, di-alquilamino C₁-C₂, alquilcarbonilamino C₁-C₂, di-alquilaminocarbonilo C₁-C₂, fenilo, clorofenilo, fenilcarboniloxi e hidroxidifenilmetilo;

R^{12a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, o R¹⁴ y R¹⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que es opcionalmente sustituido por al menos un hidróxilo.

En una realización de la invención:

m es 0 ó 1;

R¹ representa halógeno;

o X representa un enlace, -CH₂-, -O- o -C(O)- y Y representa un enlace, -CH₂-, -O- o -C(O)-, o X y Y juntas representan un grupo -CH=C(CH₃)-, y Z representa un enlace, -O- o -CH₂-, siempre que solamente uno de X, Y y Z puede representar un enlace en cualquier momento y siempre que X y Y no representen ambos simultáneamente -O- o -C(O)-;

n es 0;

q es 0 ó 1;

R³ representa -NHC(O)R¹⁰, -C(O)NR¹¹ R¹² o -COOR^{12a};

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

t es 0 ó 1;

R⁹ representa halógeno, hidróxilo, metoxi o trifluorometilo;

R¹⁰ representa metilo;

R¹¹ y R¹² cada uno independientemente representa hidrógeno, metilo, ciclopropilo, hidroxietilo o aminoetilo, o R¹¹ y R¹² junto con el átomo de nitrógeno al cual ellos están enlazados forman un grupo morfolinilo, o forman un grupo piperidinilo sustituido por hidróxilo; y

R^{12a} representa un átomo de hidrógeno.

Ejemplos de los compuestos de la invención incluyen:

N-(2-[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi] fenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- fluorfenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida,

N-[2- {(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1 ' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -5 -(trifluometil)fenilo]acetamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1 ' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N -ciclopropilbenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-ciclopropil-4- fluorobenzamida,

2-[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4 '-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxiopropil]oxi} - N -ciclopropil-4-metoxibenzamida,

N-(2- {(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxi-2-metilopropilo]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[(2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil] oxi] fenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(6-Cloro-1'H.3H-espiro(2-benzofurano-1,4' -piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- fluorofenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(6-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(6-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

2-{[(2S)-3-(6-Cloro-1' H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil] oxi} -N-ciclopropil-4-fluorobenzamida,

N-(2 {[(2S)-3-(5-Flúor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]fenilo)acetamida,

N-(4-Cloro-2- {[(2S)-2-hidroxi-3-(3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1' -il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

N-Ciclopropil-2-{(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} benzamida,

N-(4-Cloro-2-{[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(5-Cloro-2{[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(2-{[(2S)-2-hidroxi-2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

N-[2-{[(2S)-2-Hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)propil]oxi} -5-(trifluormetil)fenilo]acetamida,

N-(2- {[(2S)-2-Hidroxi-3-(2-metil-1'H-espiro[indene-1,4' -piperidina]-1' il)propil]oxi} fenilo)actamida,

N-(2- {[(2S)-3-(2,3-Dihidro-1' H-espiro[indene-1,4' -piperidina]-1-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-2-Hidroxi-3-(2-oxo-1'H-espiro[1-benzofurano-3,4' -piperidina]-1' il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-ciclopropil-4- hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi} -N-ciclopropil-4- hidroxibenzamida,

N-(4-hidroxi-2- {[(2S)-2-hidroxi-3-(1 'H,4H-espiro[cromeno-3,4' -piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 ' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxi-2-metilpropil] oxi} -4-hidroxi- N-metilbenzamida (trifluoracetato),

- 2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]oxi} -4-hidroxi-N-metilbenzamida,
- N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxi-fenilo)acetamida trifluoroacetato,
- N-(2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi} -4- hidroxi-fenilo)acetamida trifluoroacetato,
- N-(4-Hidroxi-2-{[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,
- N-(4-Hidroxi-2- {(2S)-2-hidroxi-2-metil-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,
- N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxi-fenilo)acetamida,
- N-(2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} fenilo)acetamida,
- 2 - {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4 - hidroxi-N-metilbenzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-Cloro)1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxi-2-metoxipropil]oxi} -N-ciclopropil-4-hidroxi-benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)benzamida,
- N-(2-Aminoetil)-2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxi-benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxi-N-metilbenzamida,
- N-(2- {[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxi-fenilo)acetamida,
- N-(2- {[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} fenilo)acetamida,
- N-[2-({(2S)-3(2S)-5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3'-pirrolidina)-1'-il]-2hidroxipropil]oxi)fenilo]acetamida,
- N-[2-({(2S)-3[(2R)-5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2hidroxipropil]oxi)fenilo] acetamida,
- N-[2-({(2S)-3-[(2S)-5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxi]propil]oxi)-4-metoxifenilo]acetamida,

N-[2-({(2S)-3-[(2R)-5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3' -pirrolidina)-1'-il]-2-hidroxiopropil} oxi)-4-metoxifenilo]acetamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3' -pirrolidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} .4-hidroxi-N-metilbenzamida,

ácido 2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2hidroxipropil]oxi}-4- hidroxibenzoico (trifluoroacetato),

3(S)-1-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-hidroxibenzoil)pirrolidina-3-ol,

3(R)-1-(2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-bidroxibenzoil)pirrolidina-3 -ol,

3- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(morfolina-4-ilcarbonil)fenil,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H-espiro[1 ,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} - N-metilbenzamida trifluoroacetato,

N-(2- {[(2S)-3-(6-cloro-3 ,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4' -piperidina]-1-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(2- {[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- fluorfenilo)acetamida trifluoroacetato,

2- {[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H -espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-metilbenzamida trifluoroacetato,

N-(2-{[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(2- {[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi- 2-metilpropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-[2-({(2S)-3-[(2R)-5-cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3'-pirrolidina)-1'-il]-2-hidroxiopropil} oxi)-4-hydroxifenilo]acetamida,

N-[2-({(2S)-3-[(2S)-5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil) oxi)-4-hidroxifenilo]acetamida,

3- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenil,

1-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)piperidina-4-ol,

(3S)-1-(2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol,

3-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-(piperidina-1-ilcarbonil)fenil,

(3S)-1-(2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxi-benzoil)pirrolidina -3 -ol,

1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxi-benzoil)piperidina-4-ol,

N-[4-Hidroxi-2-({[(2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluormetil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil] oxi)fenilo]acetamida,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxi-benzoil)pirrolidin-3-ilbenzoato,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4- fluorbenzoil)pirrolidina-3-ol,

(3S)-1-(4-Hidroxi-2-({[(2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluormetil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il]propil] oxi)benzoil]pirrolidina-3-ol,

(3S)-1-(4-Fluor-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi] benzoil)pirrolidina-3-ol,

ácido-4-Fluor-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] benzoico (clorhidrato),

(3S)-1-(4-Fluor-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] benzoil)pirrolidina-3-ol,

N-(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4' -piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxi-benzo il)pirrolidina- 3- il]acetamida,

ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4- metilbenzoico clorhidrato,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi]] -4-metilbenzoil)pirrolidina-3-ol,

ácido 2- [[[(2S)-3-(5-Fluor-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4- metilbenzoico clorhidrato,

(2S)-1-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano':2,4'-piperidina]-1'-il)-3-(2-[[2-(hidroximetil)morfolina-4- il]carbon il] -5-metilfenoxi)propan-2 -ol,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-metilbenzoil)pirrolidina-3-ol,

2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4' -piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -N- [[(4R)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil] -4-

hidroxibenzamida,

1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)-3-(trifluorometil)pirrolidina-3-ol,

3-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-{[3-(trifluorometil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenilo,

N-[2-(Acetilamino)etil]-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzamida,

N-(5-cloro-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

(3S)-N-(5-cloro-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida,

(3S)-N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida,

N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida,

N-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)urea trifluoroacetato,

N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxifenilo)urea trifluoroacetato,

N-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-fluorofenilo)urea trifluoroacetato,

N-([(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxifenilo)amino]carbonil} metanesulfonamida trifluoroacetato,

(4S)-2-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)isoxazolidina-4-o1 trifluoroacetato,

(4R)-2-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)isoxazolidin-4-o1 trifluoroacetato,

(4S)-2-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)-4-metil isoxazolidin-4-o1 trifluoroacetato,

(4R)-2-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxibenzoil)-4-metilisoxazolidina-4-o1 trifluoroacetato,

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(metilsulfonil)benzamida trifluoroacetato,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-N-1H-tetrazol-5-ilbenzamida bis(trifluoroacetato),

3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol bis(trifluoroacetato),

3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol bis(tri fluoroacetato),

(3S)-1-(5-cloro-2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxibenzoil)pirrolidina-3-ol trifluoroacetato,

3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

3-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {(3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)-D-prolinamide trifluoroacetato,

N-(4-hidroxi-2-{[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(4-hidroxi-2- {[(2S)-2-hidroxi-3-(5-metil-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(5-cloro-2-{[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil] oxi} -4-metoxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(5-cloro-4-hidroxi-2- {[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H -espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi}fenilo)acetamida trifluoroacetato,

(3S)-N-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-

**il)-2hidroxiopropil]oxi}-4-metoxifenilo)-3-hidroxirolidina-1-carboxamida
trifluoroacetato.**

(3S)-N-(2- [[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-idroxiipropil]oxi]-4-idroxiifenilo)-3-idroxiipirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato.

(3S)-1-(4-hidroxi-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]1'-il)propil]oxi] benzoil)pirrolidina-3-ol trifluoroacetato,

cloridrato del ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropiloxi-5- metilbenzoico cloridrato.

ácido 2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3 H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- metoxibenzoico cloridrato,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-idroxiopropil] oxi] -5-metilbenzoi]pimolidina -3-ol trifluoroacetato,

(3S)-1-(2-((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil)oxi)-4-metoxibenzoil)pirrolidina-3-ol trifluoroacetato.

ácido 5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropiloxi) benzoico cloridrato.

(3S)-1-(5-cloro-2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoil)pírrolidina-3-ol trifluoracetato,

ácido 2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxi
propil[oxi]} -5- fluorbenzoico cloridrato,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-idroxiopropil] ossi] -5-fluorobenzoil)pirrolidina -3 -ol trifluoroacetato,

N-(2- (((2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi) fenilo)pirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato,

Metil 4-(acetilamino)-3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] benzoato trifluoroacetato,

ácido4-(acetilamino)-3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoico trifluoroacetato,

N-(2- {[[(2S)-3-(5-cloro-3'-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil] oxi} -4-hidroxiifenilo)acetamida,

2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiampil} oxil}-4-hidroxi- N -(2 -hidroxiampil)benzamida,

- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N -(2 -hidroxi-1,1-dimetiletil)benzamida,
- 2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N -ciclopentil-4-hidroxibenzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-2'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi- N -(2 -metoxietil)benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi- N -(2-hidroxifenilo) benzamida,
- N-(tert-butil)-2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3 H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}- 4-hidroxi-N-isobutilbenzamida,
- 2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} - N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-hidroxibenzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-.1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi- N -(2 -hidroxietil)-N -metilbenzamida,
- Metil N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-hidroxibenzoiil)serinato,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N -(1-etilpropil)-4-hidroxibenzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- hidroxi- N -(tetrahidrofurano- 2- ilmetil)benzamida,
- 2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N -[1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N - {[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il] metil}-4-hidroxibenzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro [1 -benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi- N-[1-(hidroximetil)- 2-metilpropil]benzamida,
- 3- {(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi} -4- {(4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-il]carbonil} fenol,
 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[3-(hidroximetil)piperidina-1-il]carbonil} fenol,
 2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -N-[5-(1, 1-dimetilpropil)-2-hidroxifenilo]-4-hidroxibenzamida,
 2. {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-[3-(1-hidroxiethyl)fenilo]benzamida,
 2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxibenzamida,
 2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-pirrolidina-1-ilbenzamida,
 N-(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-4'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzamida,
 4-(4-clorofenilo)-1-(2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)piperidina-4-ol,
 2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-feniloetil)benzamida,
 1-(2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)-4-fenilopiperidina-4-ol,
 3 - {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3 H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1 H)-ilcarbonil)fenol,
 3 - {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[2-(hidroximetil)piperidina-1-il]carbonil} fenol,
 1-(2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)- N,N-dimetilprolinamida,
 Metil(4R)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- hidroxibenzoil)-4-hidroxiprolinato,
 (3 R)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)piperidina-3-ol,
 2- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'.piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- hidroxi- N-(2-hidroxiciclohexil)benzamida,
 3 - {[[(2S)-3-(5-cloro-1H,3 H-espiro[1-benzofuran-2,4'piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-[(4-fenilpiperidina-1-il)carbonil]fenol,
 3- {[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi} -4-(tiomorfolina-4-ilcarbonil]fenol,
 1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)piperidina-3-ol,
 2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} -N -(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-N-propilbenzamida,
 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N,N -diisobutilbenzamida,
 3- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} -4-(1,3-dihidro-2H -isoindol- 2-ilcarbonil]fenol,
 N-(2-tert-butoxietil)-2- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-
 piperidina]-1'- il)-2-hidroxipropil]oxi} 4-hidroxi-N -isobutilbenzamida,
 3- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]- 1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} -4-[(4-fluoropiperidina-1-il)carbonil]fenol,
 3- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]- 1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} -4- [(4,4-difluoropiperidina-1-il)carbonil]fenol,
 2- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} - N -fenilbenzamida,
 3- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina} 1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxi} -4- ({(2R)-2-[hidroxi(difenilo)metil]pirrolidina-1-il}carbonil]fenol,
 2- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1 ,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil] oxil} -4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida,
 3- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxil} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil]fenol,
 3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxil} -4- {[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]carbonil} fenol,
 3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxil} -4- {[3-(hidroximetil)piperidina-1-il]carbonil} fenol,
 4-(4-clorofenilo)-1-(2- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'
 piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-hidroxibenzoil)piperidina-4-ol,
 3 - {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1 '-il)-2-
 hidroxipropil]oxil} -4- {[4-(hidroximetil)piperidina-1-il]carbonil} fenol,
 1-(2- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-
 hidroxipropil]oxil} -4- hidroxibenzoil)-4-fenilpiperidina-4-ol,
 3- {[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi} -4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)fenol,
 3-([(2S)-5-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[2-(hidroximetil)piperidina-1-il]carbonil} fenol,
 3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol,
 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxil} -4-hidroxibenzoil)-N,N-dimetilprolinamida,
 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxil} -N-ciclohexil -4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)benzamida,
 Metil(4R)-1-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)-4-hidroxiprolinato,
 (3R)-1-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)piperidina-3-ol,
 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-(4-fenilopiperidina-1-il)carbonil]fenol,
 3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxil} -4-(tiomorfolin -4-ilcarbonil)fenol,
 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxil} -4- hidroxibenzoil)piperidina-3-ol,
 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-N-propilbenzamida,
 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-hidroxi-N,N-diisobutilbenzamida,
 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilcarbonil)fenol,
 N-(2-tert-butoxietil)-2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-hidroxi-N-isobutilbenzamida,
 3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-(4-fluoropiperidina-1-il)carbonil]fenol,
 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-[(4,4-difluoropiperidina-1-il)carbonil]fenol,
 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil} -4-hidroxi-N-(2-hidroxipropil)benzamida,
 2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1, 1-dimetiletil)benzamida,
 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -N-ciclopentil-4-hidroxibenzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H, 3H-espiro[2-benzofurano-1 ,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-[2-metoxietil]benzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H.3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N -(2- hidroxifenilo)benzamida,
 2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)benzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N- isobutilbenzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- hidroxi-N-(2- hidroxietil)benzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -N-(2,3 -dihidroxipropil)-4-hidroxibenzamida,
 MetilN-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoi)serinato,
 2- {(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -N-(1-etilpropil)-4-hidroxibenzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(tetrahidrofuran- 2- ilmetil)benzamida,
 2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]benzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiprop y]oxi} -4-hidroxi-N-(1-(hidroximetil)- 2-metilpropil]benzamida,
 2- {((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(3 -(1-hidroxiethyl)fenilo)benzamida,
 2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2 -benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -N-(ciclopropilmetil)4-hidroxibenzamida,
 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-pirrolidina-1-ilbenzamida,
 N-[(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-

benzofurano 1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzamida,
 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-hidroxi-N-[2 -hidroxi-l-feniloetil)benzamida,
 2- {[(2S)-3 -(5-cloro-1 'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4- hidroxi-N-(2-hidroxiciclohexil)benzamida,
 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4- hidroxibenzoil)pirrolidina-3 -carboxamida trifluoroacetato,
 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)- L-prolinamida trifluoroacetato,
 2-cloro-5-[[(2S)-3 -(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-{ [(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol bis(trifluoroacetato),
 2-cloro-5-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'piperidina]-1'-il)-hidroxiopropil]oxi} -4- {[(3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,
 2-cloro-5-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'piperidina]-1'-il)-2hidroxiopropil]oxi} -4-{ [(3S)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,
 2-cloro-5-[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2hidroxiopropil]oxi} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenol trifluoroacetato,
 N-(2-[[(2R)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,
 Metil 2-[[(2S)-3-(5-fluor-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4 '-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoato,
 ácido 2-[[(2S)-3-(5-fluor-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoico (clorhidrato),
 (3S)-1-(2- {[(2S)-3-(5-Fluor-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol,
 3- {[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenol,
 N-(4-fluor-2- {[(2S)-3-(5-fluor-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)acetamida,
 N-{5-cloro-2-[3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropoxi]-4-hidroxifenilo} ciclopentanocarboxamida,

N-{5-cloro-2-[3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propoxi]-4-hidroxifenilo} ciclopentanocarboxamida,

N-{5-cloro-4-hidroxi-2-[2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)]propoxi]fenilo}ciclopentano carboxamida,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxifenilo)benzamida trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxifenilo)benzamida trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxifenilo)urea trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxifenilo)urea trifluoroacetato,

N-(5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] fenilo)urea,

N-(5-cloro-2- [[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] fenilo)urea,

N-(2- [[[(2S)-3-(5-fluor-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] fenilo)urea,

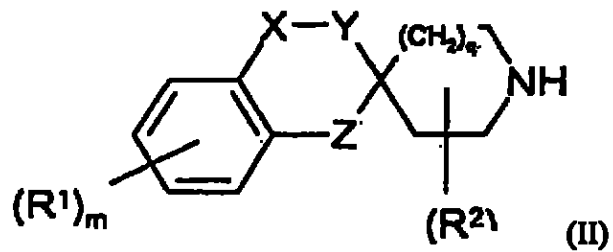
N-(2- [[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1' il)]propil]oxi] fenilo)urea,

N-(4-fluor-2- [[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil] oxi] fenilo)urea

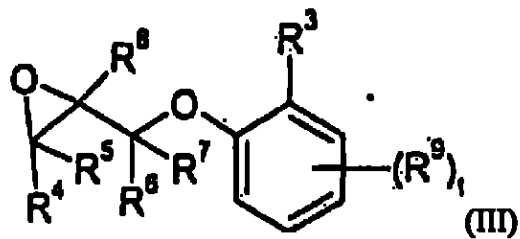
y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de cualquiera de los mismos.

La presente invención además provee un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como se definió anteriormente el cual se comprende,

(a) Reaccionar un compuesto de la fórmula



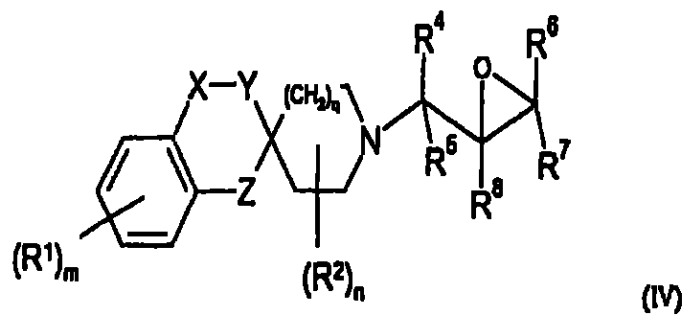
en donde m , R^1 , n , R^2 , q , X , Y y Z son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



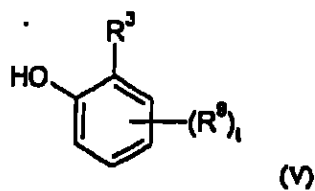
en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t y R^9 son como se definió en la fórmula (I),

o

(b) reaccionar un compuesto de la fórmula

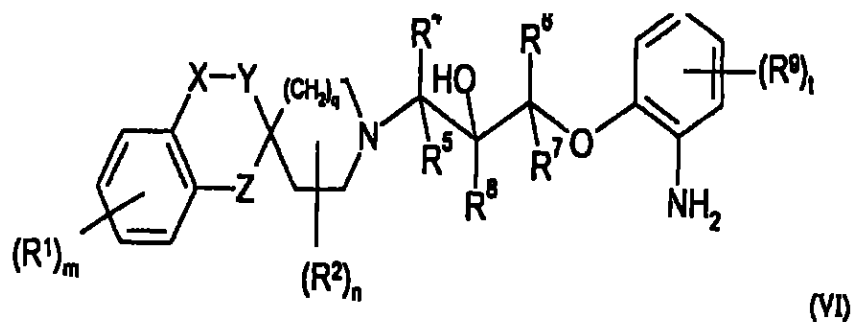


en donde R^1 , n , R^2 , q , X , Y , Z , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son cómo se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

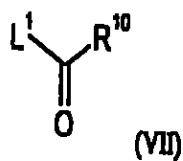


en donde R^3 , t y R^8 son como se definió en la fórmula (I), en presencia de una base apropiada; o

(c) cuando R^3 representa $-\text{NHC(O)}R^{10}$, reaccionando un compuesto de fórmula

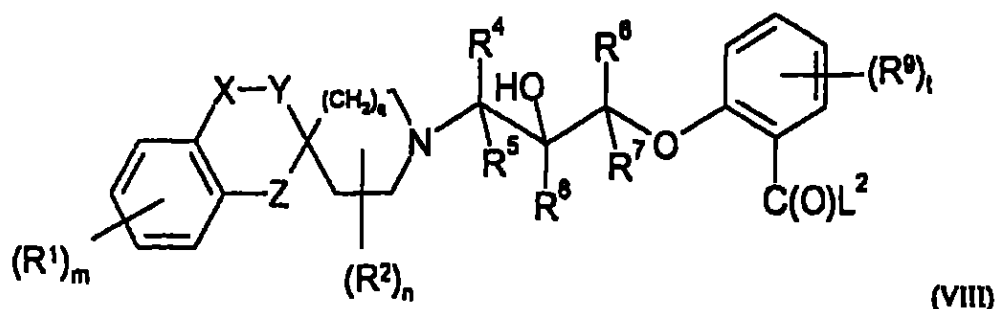


en donde m , R^1 , n , R^2 , q , X , Y , Z , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t y R^8 son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



en donde L^1 representa un grupo saliente (ej. un grupo hidroxil o un átomo de halógeno tal como cloro) y R^{10} es como se definió en la fórmula (I); o

(d) cuando R^3 representa $-\text{C(O)}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, reaccionando un compuesto de fórmula



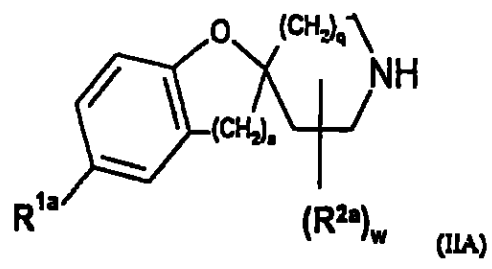
en donde L^2 representa un grupo saliente (ej. un grupo hidroxil o un átomo de halógeno tal como cloro) y m , R^1 , n , R^2 , q , X , Y , Z , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t y R^9 son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (IX), $NHR^{11} R^{12}$, donde R^{11} y R^{12} son como se definió en la fórmula (I); o

(e) cuando R^3 representa $-NHC(O)R^{10}$, R^{10} representa $-NR^{14} R^{15}$ y R^{14} y R^{15} ambos representan hidrógeno, reaccionar un compuesto de fórmula (VI) como se definió en c) anteriormente con cianato de potasio;

y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d), o (e) forman una sal farmacéuticamente aceptable o solvato.

Los procesos de la invención pueden ser convenientemente llevados a cabo en un solvente, ej. un solvente orgánico tal como un alcohol (ej. metanol o etanol), un hidrocarburo (el tolueno) o tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpírolidina o acetonitrilo a una temperatura de, por ejemplo, 0°C o por encima tal como una temperatura en el rango desde 0, 5, 10, 15 o 20°C hasta 100, 110 o 120°C .

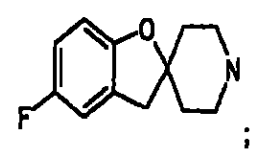
Ciertos compuestos de la fórmula (II) son novedosos. Así, la presente invención además provee un compuesto intermedio de la fórmula.



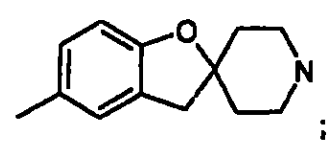
en donde R^{1a} es seleccionado de flúor, cloro, metilo y trifluorometilo; s es 1 o 2; q es 0 o 1; w es 0 o 1; y R^{2a} es flúor.

Ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula (IIA) incluyen:

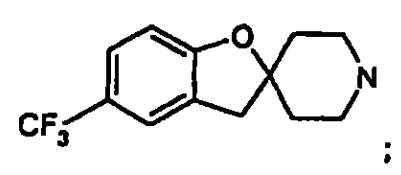
5-fluor-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]



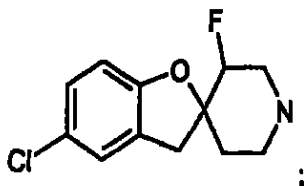
5-metilo-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]



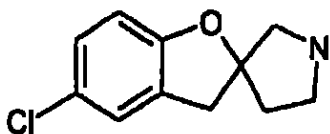
5-(trifluormetilo)-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]



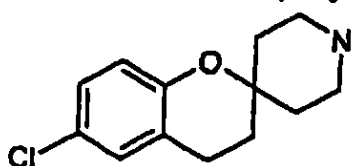
5-cloro-3'-fluor-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]



5-cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-piperidina]



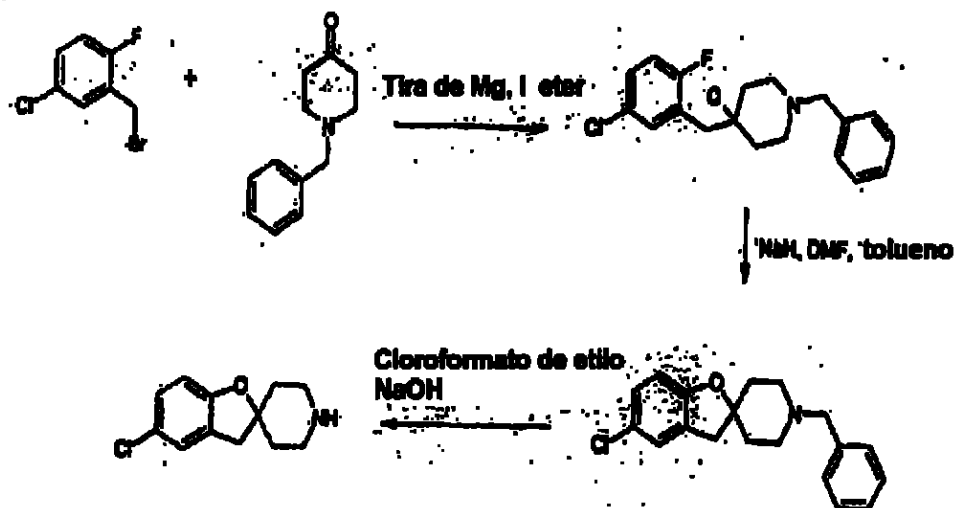
6-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]



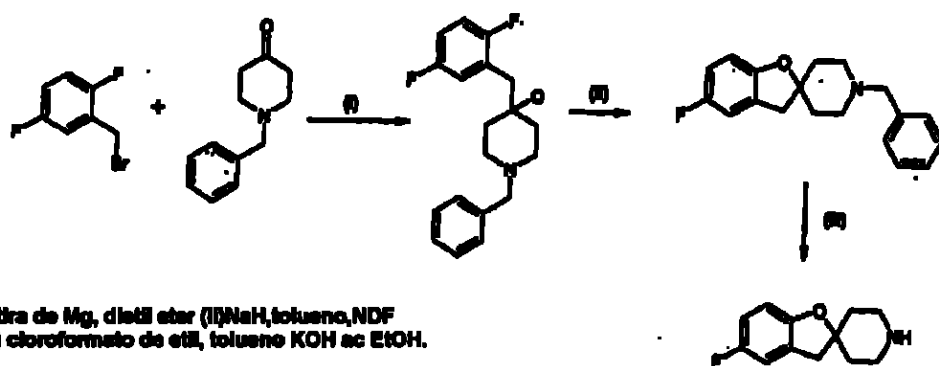
Otros compuestos de la fórmula (II) y compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) son comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura o pueden ser preparados utilizando técnicas conocidas.

Por ejemplo, compuestos de la fórmula (II) en la cual *m* es 1, *R*¹ es cloro o flúor, *n* es 0, *q* es 1, uno de *X* y *Y* representa un enlace y el otro de *X* y *Y* representa un átomo de oxígeno y *Z* representa CH₂, se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción en los cuales DMF indica dimetilformamida, EtOH indica etanol, DME indica 1,2-dimetoxietano, *i*-Pr indica isopropil, THF indica tetrahidrofurano, KO^tBu indica *tert*-butoxido de potasio y HOAc indica ácido acético.

(A)

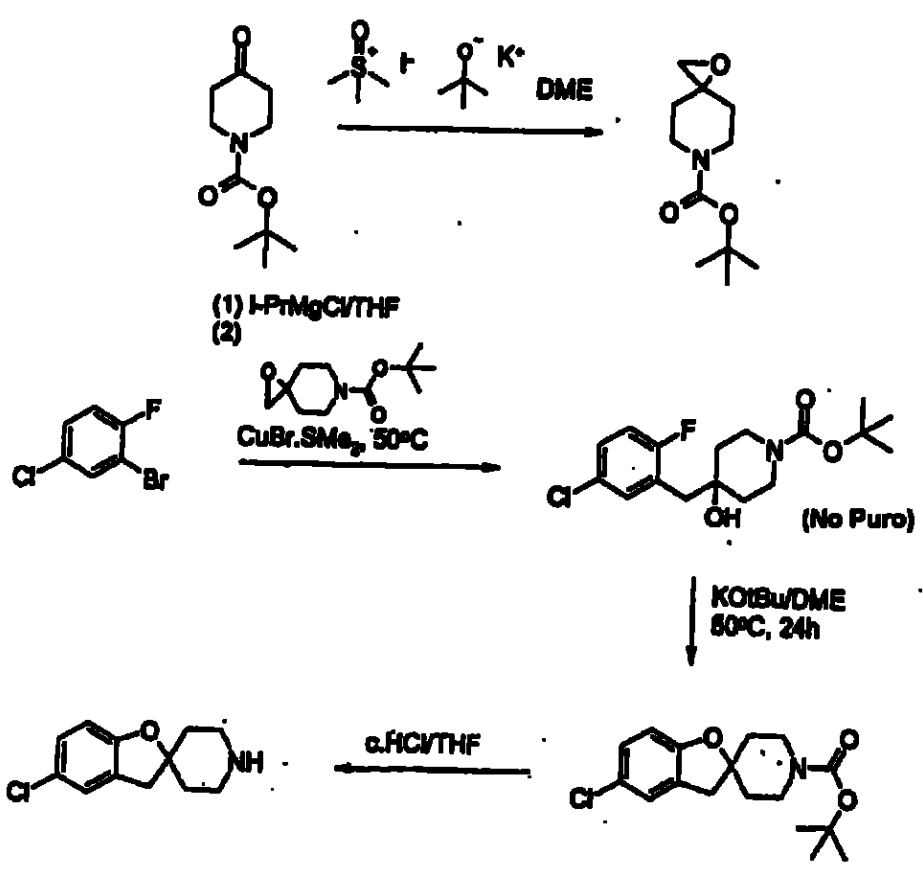


(B)

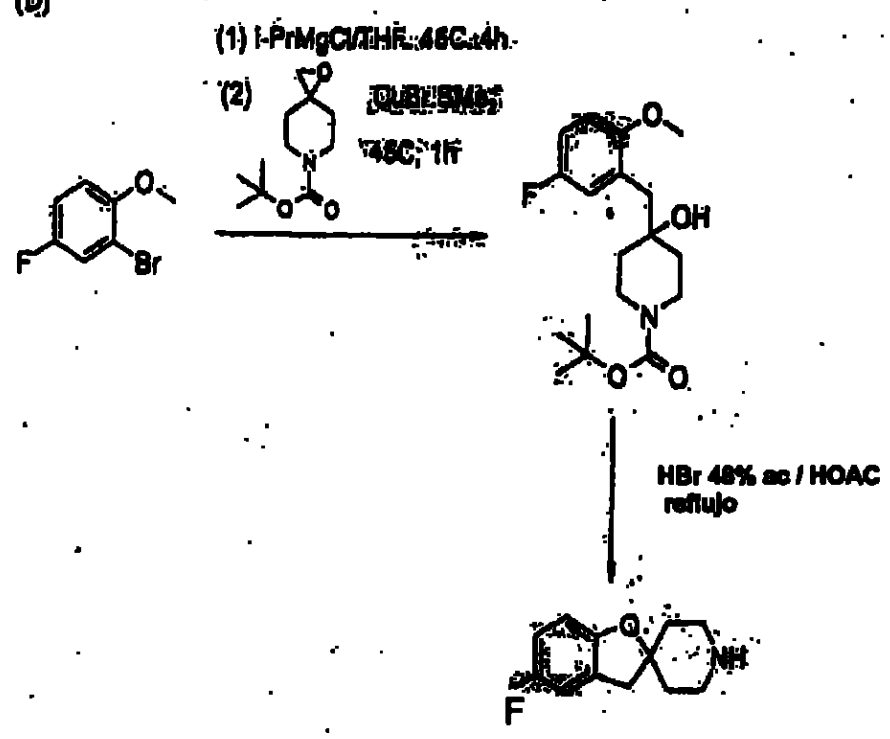


(i) tira de Mg, diethyl eter (ii) NaH, tolueno, DMF
(iii) cloroformato de etil, tolueno KOH ac EtOH.

(C)

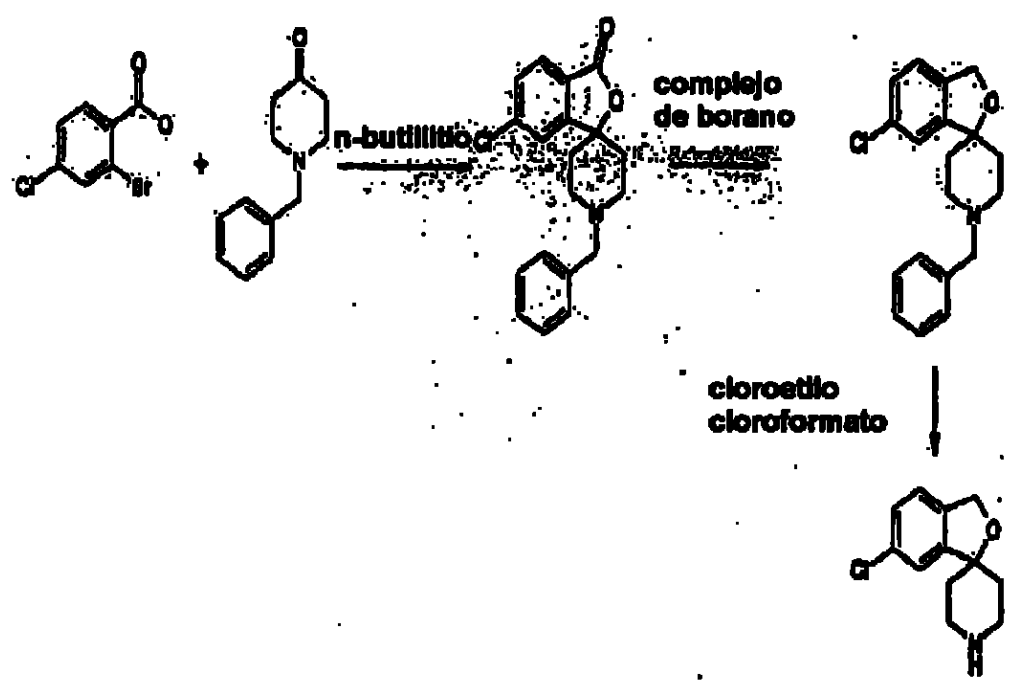


(D)

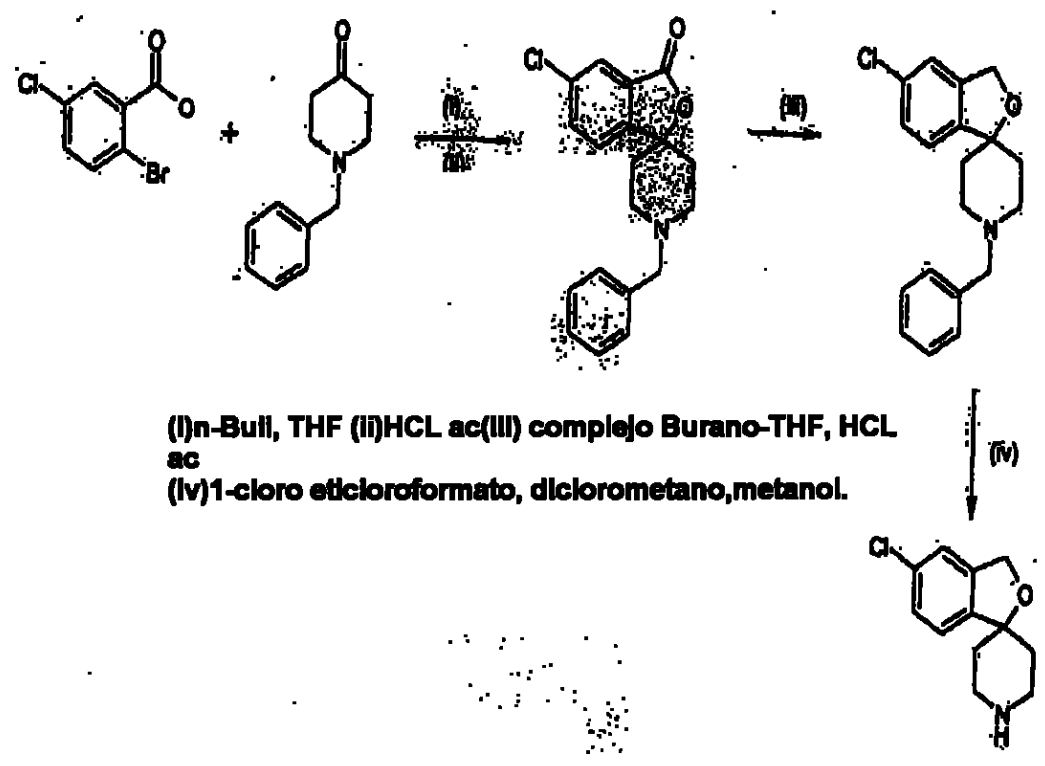


Compuestos de la fórmula (II) en la cual m es 1, R¹ es cloro, n es 0, q es 1, X representa CH₂, Y representa un átomo de oxígeno y Z representa un enlace, se pueden preparar de acuerdo con El siguiente esquema de reacción en el cual THF indica tetrahidrofurano:

(E)

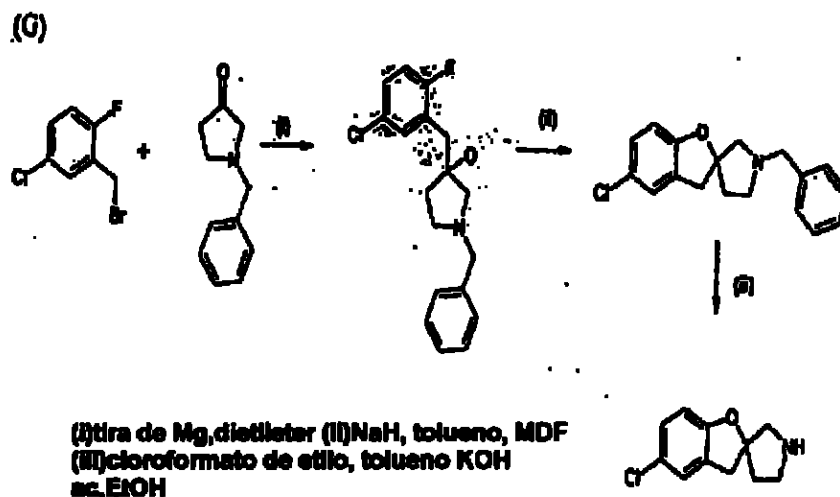


(F)



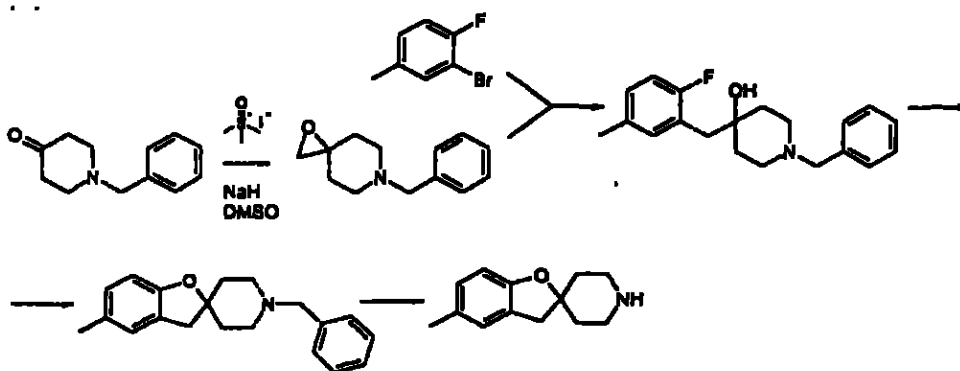
Compuestos de la fórmula (II) en la cual m es 1, R¹ es cloro, n es 0, q es 0, uno de X y Y representan un enlace y el otro de X y Y representa un átomo de oxígeno y Z representa CH₂, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción en el cual DMF indica dimetilformamida y EtOH indica etanol:

(G)



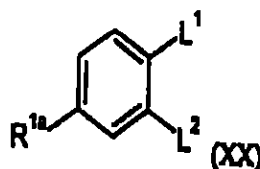
Compuestos de la fórmula (II) en la cual m es 1, R¹ es metilo, n es 0, q es 1, uno de X y Y representa un enlace y el otro de X y Y representa un átomo de oxígeno y Z representa CH₂, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción en el cual DMSO indica dimetilsulfóxido:

(H)

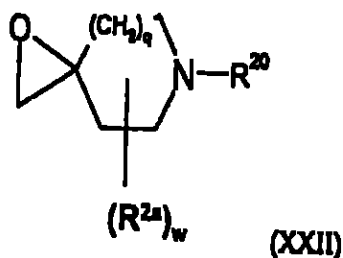


Las rutas de proceso (C), (D) y (H) anteriores son novedosas.

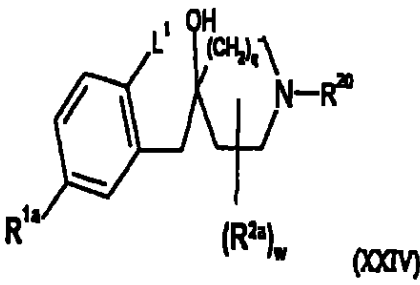
Por lo tanto, la presente invención provee además un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (IIA) como se definió anteriormente en la cual s es 1, el cual comprende reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde L^1 representa un grupo saliente apropiado (ej. un grupo captor de electrónes tal como un átomo halógeno) o un grupo alcoxi, particularmente metoxi, L^2 representa un grupo saliente apropiado tal como un átomo de halógeno y R^{1a} es como se definió en la fórmula (IIA), con un compuesto de fórmula



en donde R^{20} representa un grupo protector tal como un grupo bencilo o un grupo $-C(O)-O-R^{21}$ en el cual R^{21} representa un alquil (ej. alquil C_1-C_6 , particularmente tert-butilo) o grupo arilo (ej. fenilo) y q, w y R^{2a} son como se definió en la fórmula (IIA) para formar un compuesto de la fórmula



seguido por una reacción de ciclización y luego la remoción del grupo protector R^{20} .

Será apreciado por aquellos versados en la técnica que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como hidroxil o grupos amino en los reactivos pueden necesitar estar protegidos por grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos protectores.

La protección y desprotección de grupos funcionales está descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Sintesis", tercera edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la fórmula (I) anteriores se pueden convertir a una sal farmacéuticamente aceptable o solvatos de los mismos, preferiblemente una sal de adición ácida tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato,

acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanesulfonato, o p-toluenosulfonato.

Los compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca la utilización de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluyendo atropisómeros) de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también forman un aspecto de la presente invención. Formas enantioméricamente puras son particularmente deseadas.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor quimocino (especialmente MIP-1 α receptor quimocino), y se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades autoinmunológicas, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades inmunológicamente mediadas incluyendo el rechazo de transplante de órganos ó tejidos y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Ejemplos de estas condiciones son:

(1) (El tracto respiratorio) enfermedades de vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) tal como COPD irreversible; asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y de polvo, particularmente asma crónica o incurable (ej. asma tardía e hipersensibilidad de los conductos respiratorios); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrópica, y rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo Cruposa, fibrinosa y

rinitis seudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis de temporada incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de finquero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática;

(2) **(Huesos y articulaciones)** artritis reumatoide, espondiloartopatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica;

(3) **(Piel)** soriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, planus Lichen, Pemphigus, Pemphigus bulosa, epidermolísis bulosa, urticaria, angiodermas, vasculítides, eritemas, eosinofílicas cutáneas, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis vernal;

(4) **(Tracto gastrointestinal)** enfermedad celíaca, proctitis, enteritis gastroeocinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, alergias relacionadas con los alimentos las cuales tienen efectos remotos del intestino, ej. migraña, rinitis y eczema.

(5) **(Otros tejidos y enfermedades sistémicas)** esclerosis múltiples, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopenia idiopática;

- (6) **(Rechazo aloimplante)** de seguimiento agudo y crónico, por ejemplo trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel y córnea; e implante crónico contra enfermedad anfitriona;
- (7) **Cánceres**, especialmente cáncer pulmonar de células grandes (NSCLC) y sarcoma escamoso;
- (8) **Enfermedades** en las cuales está asociada la angiogénesis con la elevación de niveles de quimosina; y
- (9) **Fibrosis cística**, derrame cerebral, lesión de reperfusión en el corazón, cerebro, miembros periféricos y sepsis.

Por lo tanto, la presente invención provee un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se definió aquí anteriormente para uso terapéutico.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso terapéutico.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que existan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente", deben ser interpretados de conformidad.

La invención también provee un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria el cual comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió aquí anteriormente.

La invención además provee un método de tratamiento en enfermedades de las vías respiratorias el cual comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente.

Para la utilización terapéutica anteriormente mencionada la dosis administrada por supuesto variará con el compuesto empleado, el método de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosis diaria del compuesto de la fórmula (I) puede estar en el rango desde 0.001 mg/kg hasta 30 mg/kg.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser utilizados independientemente pero generalmente serán administrados en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto/sal/solvato de la fórmula (I) (ingrediente activo) está asociado con un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador. Dependiendo del modo de administración la composición farmacéutica comprenderá desde 0.05 hasta 99%w (porcentaje por peso), preferiblemente desde 0.05 hasta 80%w, y aún mejor desde 0.10 hasta 70%w, y mucho mejor desde 0.10 hasta 50%w, de ingrediente activo, todos los porcentajes por peso con base en la composición total.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que consta de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en

asociación con un coadyuvante diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención además provee un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención la cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (ej. a la piel o al pulmón y/o a las vías respiratorias) en forma de por ejemplo, cremas, soluciones, suspensiones, aerosoles heptafluoralcános y formulaciones de polvo seco); o sistémicamente, ej. por administración oral en la forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos; o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones; o por administración subcutánea; o por administración rectal en forma de supositorios; o transdérmica.

La invención ahora será además explicada por referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos, en los cuales el espectro ^1H NMR fue registrado en una Unidad Varian Inova 400. El máximo central de solvente de cloroformo- d (δH 7.27 ppm), acetona- d_6 (δH 2.05 ppm), DMSO- d_6 (δH 2.50 ppm), o metanol- d_4 (δH 4.87 ppm) fueron usados como un estandar interno. El espectro de masa de baja resolución y la determinación de masa exacta fueron registrados en un sistema Hewlett-Packard 1100 LC-MS equipado con cámaras de ionización APCI/ESI.

Todos los solventes y reactivos comerciales fueron de grado laboratorio y se utilizaron como se recibieron.

La nomenclatura utilizada para los compuestos fue generada con ACD/IUPAC Name Pro. Las abreviaturas o términos utilizados en los ejemplos tienen los siguientes significados:

BuLi: Butil-litio

DCM: Diclorometano

DEAD: Azodicarboxilatodietilo

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DME: 1,2-dimetocetano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

Et₂O: Dietiléter

EtOAc: Acetato de etilo

EtOH: Etanol

HOAc: Acido acético

KotBu: *tert* butóxido de potasio

MeCN: Acetonitrilo

MeOH: Metanol

NMP: 1-metilo-2-pirrolidinona

TEA: Trietilamina

TFA: Acido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TMSCl: Clorotrimetilsilano

FLUOR SELEC™ reactivo fluorante (Aldrich)

Nombre químico: [1-(clorometilo)-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(tetrafluoroborato)]

PS-Carbodiimida: un agente de acoplamiento de resina enlazada.

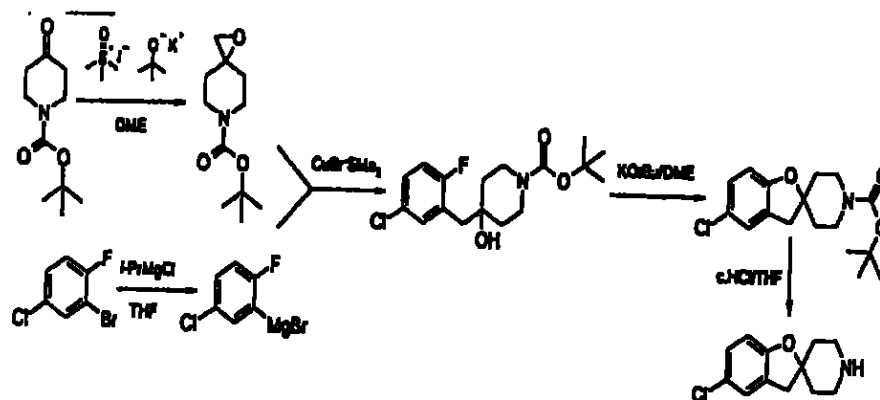
Nombre químico: N-ciclohexilcarbodiimida-N'-propiloximetilo poliestireno

Ejemplos

Compuesto intermedio: 5-Cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

Método A: Este compuesto fue preparado según descripción de Effland, R.C; Gardner, B.A; Strupczewski, J., J. Heterocyclic Chem., 1981, 18,811-814.

Método B:



I) Ácido 1-Oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico, 1,1-dimetiletil ester

t-butoxido de potasio (31g) se adicionó a una suspensión agitada de yoduro de trimetilsulfosoniom (60.8g) en 1,2-dimetoxietano (250ml) a 20°C. Después de una hora, la mezcla fue adicionada paulatinamente alrededor de 30 minutos a una solución agitada de ácido 4-oxo-1-piperidincarboxílico 1,1-dimetiletil éster (50g) en 1,2-dimetoxietano (50ml) a 0°C. Después de dos horas adicionales, se adicionó agua (500ml) y la mezcla fue extractada con tert-butil metil éter (2x500ml). Los extractos orgánicos fueron lavados separadamente con solución de

bicarbonato de sodio saturado (250ml), combinados, secados sobre un sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida. El aceite residual fue coevaporado con tolueno (100ml) para producir el compuesto del subtítulo (43.25g, 81%) como un sólido.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.46(9H, s), 1.43-1.48(2H, m), 1.75-1.84(2H, m), 2.69(2H, s) 3.38-3.47(2H, m), 3.70-3.75(2H, m).

(II) **Ácido 5-Cloroespíro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-carboxílico 1,1-dimetil éster**

Una solución de cloruro de iso-propilmagnesio en tetrahidrofurano (2M, 106.8ml) se adicionó por goteo durante 15 minutos a una solución agitada de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (42.5g) en tetrahidrofurano anhidro (250ml) a 0°C bajo nitrógeno. Después de quince minutos adicionales; una solución de ácido 1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxílico 1,1-dimetil éster (43.2g) en tetrahidrofurano anhidro (50ml) se adicionó seguido de un complejo de bromuro de cobre (I)-sulfuro de dimetilo (0.4g). La mezcla fue agitada a 40°C durante dieciocho horas, enfriada a 20°C, diluida con agua (300ml) y extraída con tert-butil metil éter (2x300ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida. El aceite residual se disolvió en 1,2-dimetoxipropano (200ml). tert-butoxido de potasio (22.8g) fue adicionado y la mezcla agitada a 40°C durante dieciséis horas y luego a 50°C durante veinticuatro horas. Se adicionó más tert-butoxido de potasio (5.7g) y se continuó la agitación a 50°C durante dos horas, luego a 55°C durante cuatro horas. Agua (500ml) fue adicionada y la mezcla extraída con tert-butil metil éter (2x300ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de

magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida para producir el compuesto del subtítulo (47.45g, 67%) como un aceite.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (9h, s), 1.67 (2H, td), 1.85-1.93 (2H, m), 2.94 (2H, s), 3.39 (2H, td), 3.65-3.80 (2H, m), 6.67 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.10 (1H, s).

(III) 5-Cloro-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

Ácido clorhídrico concentrado (23ml) fue adicionado a una solución de ácido 5-Cloro-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-carboxílico, 1,1-dimetil éster (46.43g) en tetrahidrofurano (230ml). La mezcla fue agitada a 50°C durante seis horas, enfriada a 20°C, diluida con agua (230ml) y extraída con *tert*-butil metil éter (2x230ml). La fase acuosa se ajustó a pH>10 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio al 50%wt y extraída con *tert*-butil metil éter (3x300ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida. El aceite residual fue disuelto en tetrahidrofurano (240ml), ácido clorhídrico concentrado (12ml) se adicionó y la mezcla fue agitada a 20°C durante dieciséis horas. El sólido precipitado fue filtrado y disuelto en agua (100ml). La solución fue ajustada a pH>10 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio al 50%wt y extraído con *tert*-butil metil éter (3x100ml) para producir el compuesto del título (13.3g, 45%) como un sólido.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69-1.76 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 2.98-3.03 (4H, m), 6.65 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.13 (1H, s).

APCI-MS: m/z 224/6 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio: 5-Fluor-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

Método A:**(I) 1'-Bencilo-5-fluor-3H-espiro [1-benzofuran -2,4'-piperidina]**

A una suspensión de una tira de magnesio (763mg) en dietilo éter (7mL) en agitación se agregó un cristal de yodo seguido por (0.4mL de 2-(bromometilo)-1,4-difluorobenceno bajo nitrógeno. La reacción de la mezcla se inició con un quemador de alta intensidad, 2-(bromometilo)-1,4-difluorobenceno 5.0g, 24,25 mmol) en dietil éter (7mL) fue adicionado lentamente manteniendo un reflujo suave. Después de completar la adición la mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 100 minutos, enfriada a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se adicionó por goteo con agitación vigorosa una solución de 1-bencilpiperidina-4-ona (4.57 g, 24.25 mmol) en dietil éter (12 mL) . Después de completar la adición la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante toda la noche. Solución acuosa de NH_4Cl se adicionó y agitó a temperatura ambiente hasta completar la hidrólisis, se extrajo con dietil éter. La capa orgánica se lavó con H_2O , secada sobre (Na_2SO_4), filtrada y concentrada en vacío. El residuo fué purificado mediante cromatografía instantánea de silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el intermediario 1-bencilo-4-(2.5- piperidina difluorobencilo)-4-ol (2.74 g) conteniendo grandes cantidades de impurezas desconocidas. A una suspensión de NaH (55%, 1.12 g, 26.0 mmol) en tolueno (10 mL) fue lentamente adicionada a una solución de 1-bencilo-4-(2.5- piperidina difluorobencilo)-4-ol en tolueno (15 mL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 110°C (en un baño de aceite precalentado), después de cinco minutos, DMF (9 mL) fue adicionado y agitado continuó a temperatura de reflujo

durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, H_2O (20 mL) fue adicionada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre (Na_2SO_4), filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-1.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del subtítulo (190 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.39-7.26(m, 5H); 6.88-6.76(m, 2H); 6.67(dd, $J=4.2, 8.7$ Hz, 1H); 3.59 (s, 2H); 2.99 (s, 2H); 2.68-2.47 (m, 4H); 2.03-1.94 (m, 2H); 1.86-1.76 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 298(MH^+).

(II) 5-Fluor-3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina]

Cloroformato de etilo (65.6 mg, 0.604 mmol) fue adicionado a una solución de 1'-bencilo-5-Fluor-3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina] (150 mg, 0.504 mmol) en tolueno (2 mL) y la mezcla de reacción se refluxó durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó mediante la adición de tolueno, se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso y H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró en vacío.

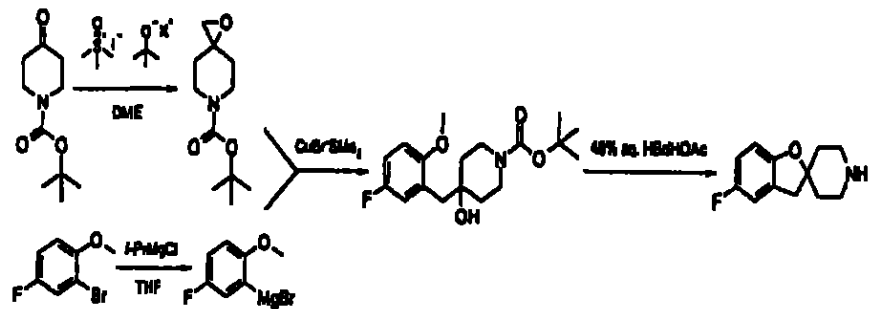
El residuo se disolvió en etanol (3.5 mL), KOH acuoso (800 mg, KOH en 0.8 mL H_2O) se adicionó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante toda la noche, enfriado a temperatura ambiente, el etanol se removió en vacío. La capa acuosa fue extraída con Et_2O , la capa de éter combinada se lavó con HCl acuoso 3N. La capa acuosa combinada se ajustó pH 10 mediante la adición de NaOH acuoso. La solución básica fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica

combinada se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo fue purificado mediante HPLC (10-55%, CH₃CN en H₂O, 0.1% NH₄OH) para producir el compuesto del título (49 mg).

¹H-NMR(CD₃OD, 400 MHz): δ6.92-6.87(m, 1H); 6.81-6.75(m, 1H); 6.64(dd, J=4.2, 8.7 Hz, 1H); 3.08-2.98 (m, 4₂H); 2.89-2.81 (m, 2H); 1.91-1.83 (m, 2H); 1.78-1.71 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 208(MH⁺).

Método B:



ácido4-[(5-Fluor-2-metoxifenil)metilo]-4-hidroxi-1-

piperidinacarboxílico 1,1-dimetiletil éster.

Una solución de cloruro de iso-propilmagnesio en tetrahydrofurano (2M, 130 ml) fue adicionada por goteo durante treinta minutos a una solución de 2-bromo-4-fluoranol (34.2 ml) en tetrahydrofurano anhidro (400 ml) a 30°C bajo nitrógeno. Después de dieciséis horas adicionales a 30°C, fue adicionado complejo de bromuro de cobre (I)-dimetil sulfuro (0.4g) seguido por una solución de ácido1-oxa-6-azaespiro [2.5] octano-6-carboxílico, 1,1 dimetil etil éster (56.2 g) en tetrahydrofurano anhidro (110 ml). Después de tres horas adicionales a 30°C, la solución fue enfriada a 20°C, diluída con agua (600 ml) y extraída con tert-butil metil éter (600 ml) luego acetato de etilo (600 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre

sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida para producir el compuesto crudo del subtítulo (86 g) como un sólido.

APCI-MS: m/z 240 [M+H(CH₃)₂CCH₂-CO₂]⁺

(I) 5-Fluoroespo [1-benzofurano-2,4'-piperidina] clorhidrato

Acido bromhídrico (48%, 60 ml) fué adicionado a una solución del ácido 4-[(5-Fluor-2-metoxifenil)metilo]-4-hidroxi-1-piperidincarboxílico, 1,1-dimetiletil éster crudo en acido acético (300 ml). La mezcla fue calentada en reflujo durante cinco horas. Posteriormente se adicionó acido bromhídrico (48%, 60 ml) y el reflujo continuó durante veinticuatro horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó al agua (2L) y se extrajo con tert-butil metil éter (2x500 ml). La fase acuosa fue ajustada a pH >10 mediante la adición de solución de hidróxido de sodio al 50%wt y extraída con tert-butil metil éter (2L+1L). Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida. El aceite residual fue disuelto en tetrahydrofurano (200 ml), ácido clorhídrico concentrado (13 ml) fue adicionado y la solución evaporada bajo presión reducida.

El sólido residual fue cristalizado de tetrahydrofurano/tert-butil metil éter (4:1, 500 ml) para producir el compuesto del título (20.0 g rendimiento total 31%).

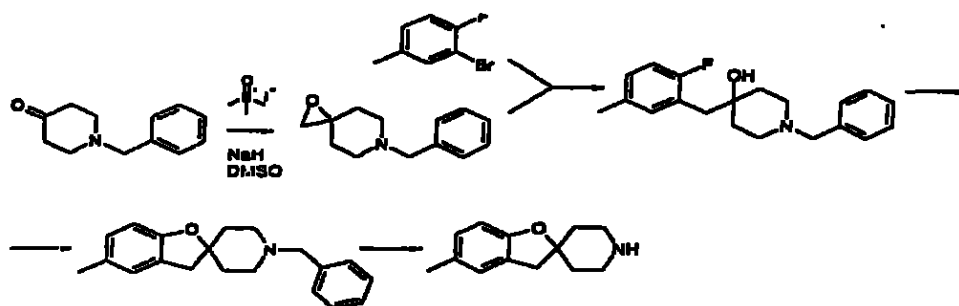
¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 1.86-1.98 (2H, m), 2.03-2.07 (2H, m), 3.05 (2H, s), 3.16-3.27 (4H, m), 6.61 (1H, dd), 6.74 (1H, dt), 6.81 (1H, dd).

APCI-MS: m/z 208 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio: 3H-Espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

Este compuesto fue preparado como lo describió Effland, R.C.; Gardner, B.A; Strupczewski, J., *J Heterocyclic Chem.*, 1981, 18, 811-814.

Compuesto Intermedio: 5-metilo-3H-espiro[1-benzofurano-2,4--piperidina]



(I) 6-bencillo-1-oxa-6-azaespiro(2.5)octano

El hidruro de sodio (55% suspensión en aceite mineral, 1.57 g, 35 mmol) fue lavado con heptano, secado en una corriente de nitrógeno y suspendido en DMSO seco (10 ml). Una solución de yoduro de trimetil-sulfonio (4.8 g, 22 mmol) en DMSO (45 ml) fue adicionada por goteo bajo nitrógeno. Después de agitar durante veinte minutos una solución de 1-bencilopiperidina-4-ona (3.78 g, 20 mmol) fue adicionada por goteo. La mezcla fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente, luego vertida sobre hielo (200 g), y extraída con diclorometano (2x200 ml). Los extractos combinados fueron lavados con agua (3x100 ml) y secados sobre Na_2SO_4 . El solvente fue removido en vacío. El residuo fue disuelto en dietil éter, y el material insoluble fue removido mediante filtración. La evaporación del solvente produjo aceite amarillo pálido (2.95 g, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.2-7.4 (m, 5H); 3.57 (s, 2H); 2.5-2.7 (m, 4H); 1.85 (m, 2H); 1.55 (m, 2H).

(II) 1-bencillo-4-(2-fluor-5-metilbencillo)piperidina-4-ol

A una solución de 2-bromo-1-fluor-4-metilbenceno (0.76g, 4 mmol) en THF (15 ml) a -70°C bajo Ar una solución de n-BuLi (1.6 M en hexano, 2.5 ml, 4 mmol) fue adicionada por goteo. La mezcla de reacción fue agitada a -70°C durante una hora, luego $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 ml, 4 mmol) fue adicionado. Después de agitar durante veinte minutos a -70°C, fue adicionada por goteo una solución de 6-bencilo-1-oxa-6-azaespiro[2.5]octano (0.41g, 2 mmol) en THF seco (5 ml). La agitación se continuó durante dos horas a -70°C, luego la mezcla de reacción fue enfriada repentinamente con NH_4Cl ac. sat. (20 ml). Las capas fueron separadas, la capa acuosa extraída con THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 . El solvente fue removido en vacío. Dietil éter (50 ml) fue adicionado al residuo, seguido por HCl en Et_2O 2M (5 ml). El precipitado fue recolectado, lavado con Et_2O , y disuelto en un volumen mínimo de metanol (alrededor de 5 ml). Se adicionó agua (50 ml), y el pH ajustado a 10 mediante la adición de NaOH ac. 2M. La mezcla fue extraída con acetato de etilo (2x25 ml), y los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na_2SO_4 . La evaporación del solvente proporcionó un aceite parduzco.

APCI-MS: m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(III) 1-bencilo-5-metilo-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

A una suspensión de NaH (55% en aceite mineral, 200 mg, 5mmol) en tolueno (10 mL) fue lentamente adicionada una solución de 1-bencilo-4-(2-fluor-5- bencilo metil)piperidina-4-ol crudo en tolueno (15ml). Después de completar la adición, la mezcla de reacción fue calentada a 110°C y agitada durante cinco minutos.

DMF (9 mL) fue adicionado y la agitación fue continuada a la temperatura de reflujo durante diez horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, vertida en agua (50 ml), y extraída con acetato de etilo (2x25 ml). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea en silica gel (acetato de etilo) para producir el compuesto del subtítulo (240 mg, 41%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.2-7.4 (m, 5H); 6.8-6.9 (m, 2H); 6.64 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H); 2.91 (s, 2H); 2.4-2.7 (m, 4H); 2.24 (s, 3H); 1.92 (m, 2H); 1.78 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 294 [M+H]⁺

(iv) 5-metilo-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

A una solución de 1'-bencilo-5-metilo-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (0.12 g, 0.41 mmol) en diclorometano (3 ml) fue adicionado cloroformato de 1-cloroetilo (87 mg, 0.61 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente fue removido en vacio. El residuo fue disuelto en metanol (3 ml), y la solución fue calentada a 70°C durante dos horas. El solvente fue evaporado, y el residuo tratado con dietil éter. El precipitado formado fue recolectado mediante filtración, lavado con dietil éter, y disuelto en metanol (1 ml). Se adicionó agua (25 ml), y el pH fue ajustado a 10 por la adición de NaOH ac 2M. La mezcla fue extraída con diclorometano (2x25 ml), y los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄. La evaporación del solvente produjo un aceite parduzco (64 mg, 77%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.95 (s, 1H); 6.90 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 6.64 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 3.11 (m, 2H); 2.95 (s, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.26 (s, 3H); 1.88 (m, 2H); 1.72 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 204 [M+H]⁺

Compuesto Intermedio: 5-(Trifluorometilo)-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

(I) 1-Bencilo-4-[2-fluor-5-(trifluorometilo)bencilo]piperidina-4-ol

A una suspensión de tiras de Mg (308 mg) en Et₂O (5 mL) se adicionó un cristal de yodo seguido de 0.3 mL de 2-(bromometilo)-1-fluor-4-(trifluorometilo)benceno bajo argon. La reacción se inició con un quemador de alta intensidad, luego 2-(bromometilo-1-fluor-4-(trifluorometilo)benceno (2.5 g, 9.73 mmol) en Et₂O (5 mL) se adicionó lentamente (manteniendo el reflujo). Después de completar la adición la mezcla se reflujo durante cincuenta minutos, se enfrió a temperatura ambiente. Una solución de 1-bencilpiperidina-4-ona (1.84 g, 9.73 mmol) en Et₂O (10 mL) se adicionó lentamente con agitación vigorosa. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante cincuenta minutos; se adicionó una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se agitó a temperatura ambiente hasta terminar la hidrólisis, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del subtítulo (720 mg).

APCI-MS: *m/z* 368 (MH⁺).

(II) 1'-Bencilo-5-(trifluorometilo)-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

A una suspensión de NaH (55%) (127 mg, 2.91 mmol) en tolueno (4 mL) se adicionó lentamente una solución de 1-Bencilo-4-[2-fluor-5-(trifluorometilo)bencilo] piperidina-4 (715 mg, 1.94 mmol) en tolueno (5 mL) a temperatura ambiente. Después de completar la adición la mezcla de reacción fue agitada a 110°C durante cinco minutos, luego se adicionó DMF (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante cuarenta minutos, enfriado a temperatura ambiente, se adicionó H₂O (3 mL), extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del subtítulo (380 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45-7.23 (m, 6H); 6.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 3.60 (s, 2H); 3.02 (s, 2H); 2.70-2.45 (m, 4H); 2.00 (m, 2H); 1.85 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 348 [MH⁺].

(III) 5-(Trifluorometilo)-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

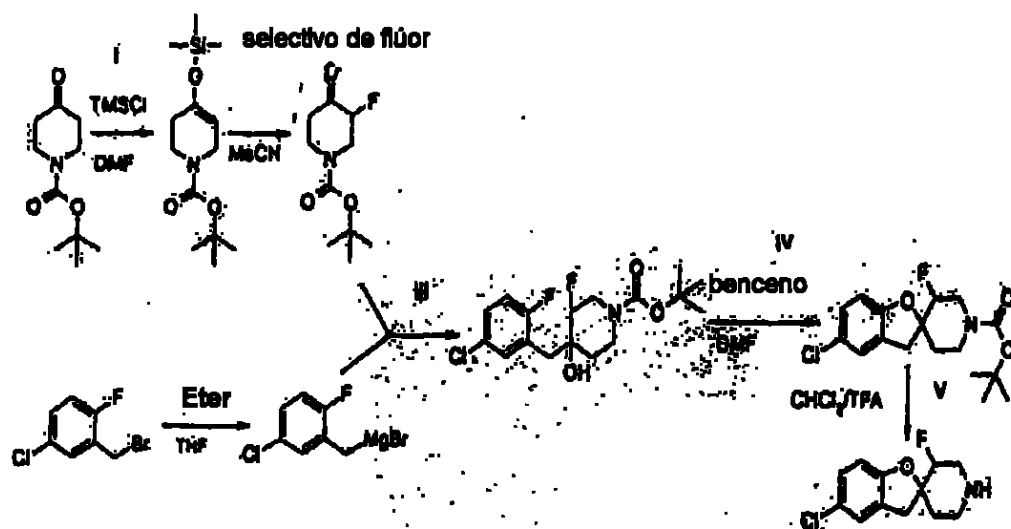
A una solución de 1'-bencilo-5-(Trifluorometilo)-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (280 mg, 0.806 mmol) en tolueno (3 mL) se adicionó etilcloroformato (0.093 mL, 0.967 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura de reflujo, enfriada a temperatura ambiente, diluída mediante la adición de tolueno y lavada con NaHCO₃ acuoso y agua sucesivamente. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo se disolvió en etanol (4 mL), KOH acuoso (1.14 g, KOH en 1.2 mL de H₂O) fue adicionado y la mezcla de reacción se

reflujó durante toda la noche, enfriada a temperatura ambiente, el etanol fue removido en vacío. La capa acuosa fue extraída con Et₂O, la capa de éter combinado se lavó con HCl acuoso 3N. La capa acídica combinada fue llevada a pH 10 mediante la adición de NaOH acuoso. La solución básica fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con agua, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del subtítulo (156 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.29 (s, 1H); 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 3.10-3.00 (m, 4H); 2.89-2.81 (m, 2H); 1.94-1.86 (m, 2H); 1.82-1.74 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 258 (MH⁺).

Compuesto Intermedio: 5-cloro-3-fluor-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]



(I) tert-Butilo 4-[(trimetilsilil)oxi]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

A una solución de tert-butil 4-oxopiperidina-1-carboxilato (10.13 g, 50.84 mmol) en DMF bajo argón se adicionó TMSCl (7.74 ml, 61.27 mmol) seguido de Et₃N (17 ml). La mezcla fue agitada durante toda la noche a 80°C. La solución se enfrió a temperatura ambiente y luego diluyó con heptano, lavada con NaHCO₃ ac. concentrado y agua. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. Purificación cromatográfica en silica gel (EtOAc: éter de petróleo 40-60 1:9) produjeron 9.6 g (69%) de un aceite el cual se solidificó en reposo.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.79 (m, 1H); 3.87 (m, 2H); 3.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H); 2.11 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.19 (s, 9H).

APCI-MS: m/z 272 [M+H]⁺.

(II) tert-Butilo 3-fluor-4-oxopiperidina-1-carboxilato

A una solución de tert-butilo 4-[(trimetilsilil)oxi]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (9.52 g, 35.07 mmol) en CH₃CN bajo argón fue adicionado reactivo selectfluor (13.7 g, 38.6 mmol) y agitado a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (1000 ml), lavado con salmuera diluida, agua, secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado en vacío. Purificación cromatográfica en silica de gel (MeOH:EtOAc, de 0:1 a 2:98) produjeron 5.35 g (70%) de un aceite, el cual se solidificó en reposo.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.73-4.94 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.49-2.66 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

APCI-MS: m/z 218 [M+H]⁺.

(iii) **tert-Butilo 4-(5-cloro-2-fluorobencilo)-3-fluor-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato**

Una solución de 2-(bromometilo)-4-cloro-1-fluorobenceno en dietil éter se adicionó a "virutas" de magnesio cubiertos con éter y la reacción se inició mediante un quemador de alta intensidad. A la mezcla de reflujo se le adicionó la solución restante (150 ml) por goteo manteniendo el reflujo. Después de que toda la solución se adicionó a la mezcla, fue agitada hasta que se detuvo el reflujo. Una solución de tert-butilo 3-fluor-4-oxipiperidina-1-carboxilato en dietiléter (50 ml) fue lentamente adicionada. La mezcla resultante fue agitada durante 4s a temperatura ambiente, luego fue enfriada repentinamente mediante la adición lenta de cloruro de amonio (125 m). Fue extraída con EtOAc (2x150 mml), lavada con salmuera, agua, secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El residuo resultante fue purificado en silica de gel (heptano-Et₂O 4:1-2:1) para producir 1.61 g (18%) de compuesto del subtítulo.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6.74 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 4.85-5.02 (m, 1H), 3.78-3.88 (n, 2H), 3.50 (m, 2H) 2.74, (s, 2H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

APCI-MS: m/z 362 [M+H]⁺.

(iv) **tert-Butilo 5-cloro-3'-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1-carboxilato**

A una suspensión de NaH (60% en aceite mineral, 1.38 g, 4.35 mmol) en benceno (30 ml) fue adicionada a una solución de tert-butilo 4-(5-cloro-2-fluorobencilo)-3-fluor-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato en benceno (50 mmol) y la mezcla fue calentada hasta el reflujo. DMF20 (mml) fue

adicionado y el reflujo continuó durante seis horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y fue vertida en agua y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía en SiO_2 (acetato de etilo: n-heptano) para llegar al producto (10 mg, 26%).

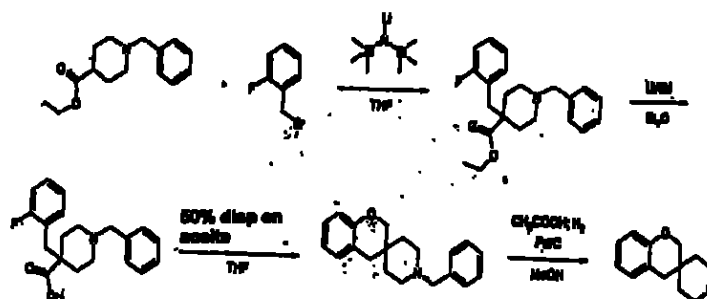
APCI-MS: m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(v) **5-Cloro-3'-fluor-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]**

Una solución de tert-butilo 5-cloro-3'-fluor-1'H, 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato en DCM/TFA (20 ml, 5:2) fue agitado a temperatura ambiente durante dos horas, el solvente fue removido en vacío, el residuo diluido con EtOAc y lavado con NaHCO_3 acuoso, saturado y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para producir el compuesto del título (60 mg).

APCI-MS m/z 242 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Compuesto Intermedio: 4H-espiro[cromeno-3,4'-piperidina]



(I) Etilo 1-bencilo-4-(2-fluorobencillo)piperidina-4-carboxilato

Etilo 1-bencilpiperidina-4-carboxilato (2.47 g, 10 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (20 mL) y enfriado a -78°C. Litio bis(trimetilsililo) amida (11 mL, 1.0 M en tetrahidrofurano) fue adicionado lentamente y agitado durante treinta minutos. 2-fluor-bencil-bromuro (1.34 mL, 11 mmol) en 5 mL tetrahidrofurano fue adicionado lentamente. La solución resultante se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción fue enfriada con cloruro de amonio (ac., sat) y repartida entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera y secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado en silica (heptano/acetato de etilo), para producir 2.7 g (77%) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

APCI-MS: m/z 356 [MH+].

(II) [1-Bencilo-4-(2-fluorobencillo)piperidina-4-Il]metanol

Una solución agitada de etilo1-bencilo-4-(2-fluorobencillo)piperidina-4-carboxilato (1.85 g, 5.2 mmol) en dietil éter fue enfriada en cloruro de sodio/hielo. El hidruro de litio y aluminio (5.8 mL, 1.0 M en dietil éter) fue adicionado por goteo. Después de agitación a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla fue re-enfriada sobre hielo, apagada con hidróxido de sodio (10%)/agua y agitada a temperatura ambiente durante una hora. Los sólidos fueron filtrados, y la capa orgánica secada sobre sulfato disodio, filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado en silica (diclorometano/etanol) para producir 1.0 g 61% del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 314 [MH⁺].

(III) 1'-Bencilo-4H-espiro[cromeno-3,4'-piperidina]

El hidruro de sodio (350 mg, 7.0 mmol, 50% disp en aceite) fue lavado tres veces con heptano, bajo atmósfera de nitrógeno, y luego disuelto en tetrahidrofurano (50 mL).

Una solución de [1-bencilo-4-(2-fluorobencilo)piperidina-4-il] metanol (1 g 3.2 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) fue adicionado y la mezcla resultante se reflujo durante tres horas. La solución enfriada fue repartida entre agua y acetato de etilo y la capa orgánica secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El producto crudo se purifico en silica (diclorometano/metanol) para producir 0.83 g (89%) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 294 [MH⁺].

(IV) 4H-Espiro[cromeno-3,4'-piperidina]

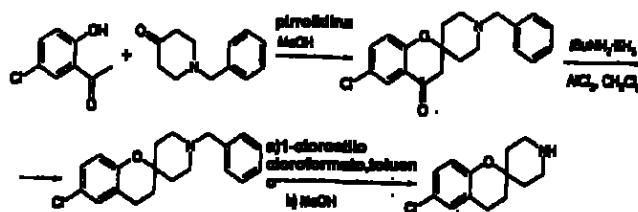
1'-bencilo-4H-espiro[cromeno-3,4'-piperidina] (800 mg, 2.7 mmol) fue disuelto en metanol (100 mL). Acido acético (5 mL) y paladio sobre carbón activado (cantidad de cat, 10%) fue adicionado. Reacción en el aparato Parr a 35 (psi) durante dieciocho horas, seguido por filtración, evaporación y purificación HPLC en C18 (acetonitrilo/agua) produjo 500 mg (92%) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆): δ 8.86 (1H, bs); 7.10-7.05 (2H, m); 6.85 (1H, dt); 6.76 (1H, d); 3.93 (2H, s); 3.15-3.01 (4H, m); 2.71 (2H, s); 1.66-1.51 (4H, m).

APCI-MS: m/z 204 [MH⁺].

Compuesto Intermedio: 6-Cloro3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]

107



(i) 1'-Bencil-6-cloro-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-4(3H)-ona

Una solución de 1-(5-cloro-2-hidroxifenilo)etanono (1.7g, 10 mmol), 1-bencilpiperidina-4-ona (2.08 g, 11 mmol) y pirrodilidina (1.07 g, 15 mmol) en metanol (2 ml) fue calentada a 70°C durante tres horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en agua (20 ml), y extraída con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica fue lavada con HCl acuoso 1N (2x50 ml), NaOH acuoso 2N (50 ml), y agua. El secado sobre Na₂SO₄ y la evaporación del solvente dieron como resultado el compuesto DEL subtítulado como un aceite color naranja (2.61 g, 77%).

APCI-MS: m/z 342 [M+H]⁺.

(ii) 1'Bencillo-6-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]

A una suspensión agitada de AlCl₃ (3.04 g, 22.8 mmol) en diclorometano (75 ml) tert-butilamina-borano (1:1) (3.98 g, 45.8 mmol) fue adicionado a 0°C, y se continuo agitando durante quince minutos a esta temperatura para

obtener una solución transparente. Una solución de 1'-bencilo-6-cloro-espiro [cromeno-2,4'-piperidina]-4(3H)-ona (2.61 g, 7.6 mmol) en diclorometano (15 ml) fue adicionado por goteo. Se continuo el agitado durante dos horas a 0°C y durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue apagada mediante adición por goteo de HCl acuoso 0.1N. Después de que la evolución del gas cesó las capas fueron separadas. La capa orgánica fue lavada con 0.1N HCl (2x50 ml) y salmuera (50 ml), y secada sobre Na₂SO₄. El solvente fue removido en vacio y produjo un compuesto subtítulo como un sólido incoloro (1.63 g, 65%).

APCI-MS: m/z 328 [M+H]⁺.

(III) 6-Cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]clorhidrato

Una solución de 1'-bencilo-6-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (1.63 g, 5.0 mmol) y cloroformato de 1-cloroetilo (1.07 g, 7.5 mmol) en tolueno (5 ml) fue calentada con reflujo durante toda la noche. El solvente fue removido en vacio, el residuo aceitoso disuelto en metanol (10 ml) y calentado con reflujo durante toda la noche. El solvente fue removido en vacio, y el residuo tratado con dietil éter (50 ml). El precipitado blanco se recolectó mediante filtración, lavado con dietil éter y secado para obtener el compuesto del subtítulo como un polvo blanco. (0.58g, 49%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.07 (d, J = 10.0 Hz, 2H); 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.2-3.5 (m, 4H); 2.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H); 1.9-2.2 (m, 4H); 1.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

APCI-MS: m/z 238 [M+H]⁺.

Compuesto Intermedio: 6-Cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

(I) **1'-Bencillo-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-na**

A una solución de ácido 2-bromo-4- clorobenzoico (2.35 g, 10.0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 mL) fue adicionada, una solución 1.6 M en hexano, n-butil-litio (Paarham, W.E; Edberg, D.C; Saved, Y.A; Thraikill, R.W; Keyser, G.E; William, M.N; Montgomery, M.C; Jones, L.D., *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2628-2633) (20 mL, 32.0 mmol) lentamente a -78°C bajo nitrógeno. Después de completar la adición la mezcla de reacción fue agitada a -78°C durante tres horas. Luego una solución de 1-bencilpiperidina-4-ona (3.78 g, 20.0 mmol) en THF (10 mL) fue adicionado lentamente a una mezcla de reacción a -78°C. Después de completar la adición la temperatura de reacción fue elevada a temperatura ambiente y la mezcla de reacción agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue vertida en una mezcla de agua (H₂O) (60 mL) y dietil éter (60 mL), las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con dietil éter (2x20 mL). La capa acuosa fue acidificada con HCl acuoso 6 M a pH₂ y se lleva a ebullición durante una hora, enfriada a 0°C, el pH fue ajustado a 10 mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso NaOH (6 M) y extraída rápidamente con triclorometano (CHCl₃). La capa orgánica fue lavada con agua, secada sobre sulfato de sodio Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío para producir el compuesto del subtítulo (1.22 g) y este fue lo suficientemente puro para el próximo paso.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7.51 (dd, *J* = 1.7, 8.2 Hz, 1H); 7.45-7.25 (m, 6H); 3.67 (s, 2H); 3.00 (br.d; *J* = 9.4 Hz, 2H); 2.61 (br.t, *J* = 11.2 Hz, 2H); 2.32 (br, s, 2H); 1.74 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H).

APCI-MS: m/z 328 (MH⁺).

(II) 1'-Bencilo-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una solución de 1'-bencilo-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (1.1 g, 3.35 mmol) en THF (15 mL) fue adicionada a una solución 1 M de borano (Marxer, A; Rodríguez, H.R; McKenna, J.M; Tsai, H.M., *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1427-1430) complejo en THF (7 mL, 7.0 mmol) lentamente a 0°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante treinta minutos, luego mantenida en reflujo durante toda la noche, enfriada a 0°C y ácido clorhídrico acuoso 6M (HCl) (3.5 mL) fue adicionado lentamente. La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante cinco horas, enfriada a 0°C, el pH de la mezcla de reacción fue ajustado a 10 mediante la adición de 6M NaOH acuoso y el total fue extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con H₂O, secada con Na₂SO₄, filtrada, y concentrada en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de instantánea en silica gel (0-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para lograr el compuesto del subtítulo (900 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44-7.22 (m, 6H); 7.18 (m, 2H); 5.03 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.87 (br.d, J=10.5 Hz, 2H); 2.45 (br.t, J=11.2 Hz, 2H); 2.00 (br.s, 2H); 1.79 (d, J=11.2 Hz, 2H).

APCI-MS: m/z 314 [MH⁺].

(III) 6-Cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una solución de 1'-bencilo-6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (850 mg, 2.7 mmol) en diclorometano (CH₂Cl₂) (8 mL) fue

adicionado clorofornato de cloroetilo (Yang, B. V; o'Rourke, D; Li, J., *Synlett*, 1993, 195-196) (772 mg, 5.4 mmol) lentamente a 0°C. ///

Después de completar la adición la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante treinta minutos. Los volátiles fueron removidos en vacío. El residuo fue disuelto en metanol (10 mL) y mantenido en reflujo durante cuarenta minutos. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía de instantánea de silica gel (0-6% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio (NH₄OH)) para producir el compuesto del título (170 mg) y 1'-bencilo-6-cloro-3H-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina] fue recuperado (200 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.29-7.21 (m, 3H); 5.00 (s, 2H); 2.99 (m, 4H); 1.90-1.81 (m, 2H); 1.70 (m, 2H).

APSI-MS: m/z 224 (MH⁺).

Compuesto Intermedio: 5-Fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

(iv) 1'-Bencilo-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona

Esta reacción se realizó según lo descrito anteriormente en (i) utilizando ácido 2-bromo-5- fluorobeinzoico (2.19 g, 10.0 mmol), 1-bencilpiperidina-4-ona (3.78 g, 20.0 mmol), n-butil litio (n-BuLi) (20 mL) y THF (20 mL) para producir el compuesto del subtítulo.

¹ H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.58-7.23 (m, 8H); 3.68 (s, 2H); 2.98 (m, 2H); 2.59 (m, 2H); 2.28 (m, 2H); 1.74 (m, 2H).

APSI-MS: m/z 312 (MH⁺).

(v) 1'-Bencilo-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

Esta reacción se realizó según se describió anteriormente para (ii) utilizando 1'-bencilo-5-fluor-3H-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (200 mg, 0.642 mmol), solución de complejo borano-THF 1M (1,34 mL, 1.34 mmol) y THF (3 ml) para producir el compuesto del subtítulo (148 mg).

¹ H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.27 (m, 5H); 7.08 (dd, J=4.8, 8.3 Hz, 1H); 6.97 (m, 1H); 6.89 (m, 1H); 5.08 (s, 2H); 3.60 (s, 2H); 2.87 (m, 2H); 2.46 (m, 2H); 1.97 (m, 2H); 1.88 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 298 (MH⁺).

(vi) 5-Fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

Esta reacción fue realizada como se describió para (iii) anteriormente utilizando 1'-bencil-5-fluor-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (145 mg, 0.487 mmol), cloroetilo cloroformato (0.07 mL) para producir el compuesto del título.

¹ H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.18 (dd, J=4.9, 8.1 Hz, 1H); 7.03-6.96 (m, 2H); 5.01 (s, 2H); 3.09-2.93 (m, 4H); 1.91-1.81 (m, 2H); 1.73-1.66 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 208 (MH⁺).

Compuesto Intermedio: [(2S)-2-metiloxirano-2-il] metilo 3-nitrobenzenesulfonato

Preparado según lo descrito por Ericsson, T.; Klingstedt, T.; Mussie, T., Published Internacional Patent Application No. WO 01/98273.

Ejemplo No. 1

N-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil))fenil)acetamida

Paso 1:

N-(2-[(2S)-Oxirano-2-ilmetoxi] fenil) acetamida

Una mezcla de N-(2-hidroxifenil) acetamida (1.51g, 10 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencenesulfonato (2.59 g, 10 mmol) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3) (3.9 g, 12 mmol) en dimetil formamida (DMF) (30 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue distribuida entre acetato de etilo y H_2O . La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea de silica gel para producir el compuesto del subtítulo (1.34 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.40 (m, 1H); 7.90 (br.s, 1H); 7.05 (m, 2H); 6.92 (m, 1H); 4.37 (dd, $J = 2.5, 11.3$ Hz, 1H); 3.98 (dd, $J = 5.9, 11.3$ Hz, 1H); 3.40 (m, 1H); 2.97 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H); 2.81 (dd, $J = 2.7, 4.8$ Hz, 1H); 2.20 (s, 3H).

Paso 2:

N-{2-[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil}fenil}acetamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro [14-benzofurano-2,4'-piperidina] (36 mg, 0.16 mmol) y N-{2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi] fenil} acetamida (33 mg, 0.16 mmol) en etanol (3mL) fue agitado a 80°C durante toda la noche. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano conteniendo 0.2% de hidróxido de amonio) para producir el compuesto del título (25 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H); 7.22 (m, 1H); 7.13 (m, 2H); 7.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 6.98 (m, 1H); 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H);

4.49 (m, 1H); 4.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H); 3.70 (m, 2H); 3.43 (m, 4H); 3.12 (s, 2H); 2.20 (m, 7H).

APCI-MS: m/z 433 (MH⁺).

Ejemplo No. 2

N-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-fluorfenil)acetamida

Paso I:

N-(4-Fluor-2-hidroxifenil)acetamida

Una mezcla de 5-fluor-2-nitrofenol (5 g, 31.8 mmol), anhídrido acético (4.86 g, 47.7 mmol) y platino sobre carbón (5%, 200 mg) en metanol fue hidrogenado a 35 psi durante tres horas. El catalizador fue filtrado y el residuo unificado mediante cromatografía instantánea de silica gel para producir el compuesto del subtítulo (4.7 g).

¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.58-7.51 (m, 1H); 6.61-6.50 (m, 2H); 2.15 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 170 (MH⁺).

Paso II:

N-{4-Fluor-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil]fenil}acetamida

Una mezcla de N-(4-fluor-2-hidroxifenil)acetamida (1.69 g, 10.0 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobenzenosulfonate (2.59 g, 10.0 mmol) y Cs₂CO₃ (4.87 g, 15.0 mmol) en DMF (15 mL) fue agitado a temperatura ambiental durante dos horas. La mezcla de reacción fue distribuida entre etiloacetato y H₂O. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel para producir el compuesto del subtítulo (1.35 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.33-8.29 (m, 1H); 7.71 (br. s, 1H); 6.74-6.66 (m, 2H); 4.39-4.36 (m, 1H); 3.95-3.90 (m, 1H); 3.41-3.39 (m, 1H); 2.99-2.97 (m, 1H); 2.80-2.79 (m, 1H).

APCI-MS: m/z 226 (MH⁺).

Paso III:

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil)oxi)-4-fluorfenil)acetamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina] (45 mg, 0.201 mmol) y N-(4-fluor-2-((2S)-oxiran-2-ilmetoxi)fenil)acetamida (45.3 mg, 0.201 mmol) en etanol (3 mL) fue agitado durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (33 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H); 8.20 (dd, J = 6.4, 8.9 Hz, 1H); 7.18 (s, 1H); 7.13 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H); 6.74 (dd, J = 2.6, 8.6 Hz, 1H); 6.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.59 (dd, J = 2.6, 9.8 Hz, 1H); 4.48 (m, 1H); 4.17 (dd, J = 3.7, 9.8 Hz, 1H); 4.00 (dd, J = 2.2, 9.8 Hz, 1H); 3.79 (m, 2H); 3.59 (br.d, J = 11.7 Hz, 1H); 3.38 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.12 (s, 2H); 3.05 (m, 1H); 2.48 (m, 1H); 2.37 (m, 1H); 2.24 (s, 3H); 2.17 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 451 (MH⁺).

Ejemplo 3:

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil)oxi)-4-metoxifenil)acetamida

Paso I:

N-(2-hidroxi-4 metoxifenil)acetamida

2-Nitro-5-metoxifenol (preparado a partir de 3-metoxifenol, R.J. Maleski, *Synthetic Communications*, 1993, 23, 343-348) (48.5 g, 0.287 mol) disuelto en THF (1.5 L) fue hidrogenado durante toda la noche a temperatura ambiente con 10% de paladio sobre carbón (10 g) hasta consumir 20.3 L de hidrógeno. Luego de la filtración y evaporación el residuo fue suspendido en agua degasificada (1.7 L) y anhídrido acético (42.5 mL) fue adicionado con agitación. La mezcla se calentó a 60°C durante una hora y luego enfriada a temperatura ambiente.

Los volátiles fueron removidos en vacío y el sólido fue lavado completamente con agua y secado en vacío para producir cristales rojo-ladrillo (41.7 g, 80%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H); 7.34 (br.s, 1H); 6.81 (d, 1H); 6.58 (d, 1H); 6.44 (dd, 1H); 3.78 (s, 3H); 2.26 (s, 3H).

Paso II:

N-{4-Metoxi-2[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida

N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida (18.12 g, 0.1 mol) y (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobenzenosulfonato (25.92 g, 0.1 mol) fueron disueltos en DMF seco (75 mL) y agitado bajo nitrógeno (N₂) en un baño de hielo. Carbonato de cesio (35.8 g, 0.11 mol) fue adicionado y la agitación bajo N₂ se continuó durante la noche a temperatura ambiental. La mezcla fue vertida en acetato de etilo (1L) y agua (250 mL). La fase orgánica fue lavada con agua (3x250 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada en vacío para producir un producto sólido crudo naranja (29 g), el cual fue recrystalizado de etanol (100 mL) y lavado con éter para producir cristales blancos. Se obtuvieron

mas cristales blancos del agua madre, después de la evaporación y recristalización de 2-propanol. Rendimiento total 15 g (63%).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8.22 (d, 1H); 7.64 (bs, 1H); 6.53 (dd, 1H); 6.50 (d, 1H); 4.34 (dd, 1H); 3.92 (dd, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.38 (m, 1H); 2.96 (t, 1H); 2.78 (dd, 1H); 2.20 (s, 3H)

Paso III:

N-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-metoxifenil]acetamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina](200 mg, 0.894 mmol) y N-(4-metoxi-2[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil]acetamida (212 mg, 0.894 mmol) en etanol (5 mL) fue agitado a 80°C durante la noche. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (400 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.04 (dd, , *J* = 2.3m, 8.5 Hz, 1H); 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H); 6.51 (dd, *J* = 2.7, 8.8 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.08 (dd, *J* = 3.4, 10.8 Hz, 1H); 3.98 (dd, *J* = 6.3, 9.9 Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.03 (s, 2H); 2.72 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.15 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 461 (MH⁺).

Ejemplo 4:

N-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida

A una solución fría (0°C) de N-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-

metoxifenil)acetamida (380 mg 0.82 mmol) en diclorometano (8 mL) fue adicionada lentamente una solución 1M de tribromun de boro (BBr₃) en diclorometano (2.47 mL, 2.47 mmol). Después de completar la adición se removió el baño de hielo y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante dos horas treinta minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y lentamente se le adicionó metanol (2 mL) con agitación durante diez minutos. Los volátiles fueron removidos en vacío. El residuo fue disuelto en un volumen grande de acetato de etilo, lavado sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso (NaHCO₃) y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na₂ SO₄, filtrada, concentrada y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH), para producir el compuesto del título (155 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H); 6.32 (dd, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.6 (dd, *J* = 3.4, 9.8 Hz, 1H); 3.93 (dd, *J* = 6.2, 9.8 Hz, 1H); 3.03 (s, 2H); 2.70 (m, 4H); 2.59 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 1.95 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 447 (MH⁺).

Ejemplo 5

N-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-5-(trifluorometil)fenil]acetamida

Paso I:

N-[2-([(2S)-2-metiloxiran-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)fenil]acetamida

Una mezcla de 2-nitro-4-(trifluorometil)fenol (310 mg, 1.5 mmol), paladio sobre carbón (10%, 125 mg) y anhídrido acético (306.3 mg, 3.0 mmol) en metanol fue hidrogenado durante dos horas a presión atmosférica. El catalizador fue filtrado; el filtrado fue concentrado en vacío para producir N-[2-hidrox-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (331 mg) crudo. Una parte (219.16 mg, 1.0 mmol) de N-[2-hidrox-5-(trifluorometil)fenil]acetamida fue tratada con [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metil 3-nitrobenzenosulfonato (273.27 mg, 1.0 mmol) en la presencia de Cs_2CO_3 (406.25 mg, 1.25 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente durante cinco horas. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua.

La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-40% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (230 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.86 (s, 1H); 8.00 (br.s, 1H); 7.29 (m, 1H); 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H); 4.04 (d, $J = 11.03$ Hz, 1H); 2.93 (m, 1H); 2.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H); 2.22 (s, 3H); 1.42 (s, 3H).

Paso II:

N-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-5-(trifluorometil)fenil]acetamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina] (35 mg, 0.155 mmol) y N-[2([(2S)-2-metiloxiran-2-il]metoxi)-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (45 mg, 0.155 mmol) en etanol (2 mL) fue agitado durante la noche a 80°C . Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5%

metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (28 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H); 7.40 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 1H); 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.03 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H); 6.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 4.13 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H); 3.98 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H); 2.99 (s, 2H); 2.78 (m, 1H); 2.68 (m, 3H); 2.58 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 1.88 (m, 2H); 1.78 (m, 2H); 1.32 (s, 3H).

APCI-MS: *m/z* 513 (MH⁺).

Ejemplo 6:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-N-ciclopropilbenzamida

Paso 1:

N-Ciclopropil-2-hidroxi-benzamida

Una mezcla de metil salicilato (4.36 g, 28.69 mmol) y ciclopropilamina (1.64 g) fue calentada en un tubo sellado a 80-100°C durante tres horas. Una medida adicional de 0.5 g de ciclopropilamina fue agregada y calentada a 70°C durante la noche. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con sílica gel para producir el compuesto del subtítulo (2.71 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.40 (s, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.38 (m, 1H); 7.01 (m, 1H); 6.81 (m, 1H); 6.48 (br.s, 1H); 2.85 (m, 1H); 0.98 (m, 2H); 0.82 (m, 2H).

Paso II:

N-Ciclopropil-2- [(2S)-oxiran-2-ilmetoxil]benzamida

Una mezcla de N-ciclopropil-2-hidroxibenzamida (270 mg, 1.52 mmol) (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencenosulfonato (378 mg, 1.68 mmol) y carbonato de cesio (645 mg, 1.98 mmol) in DMF (4 mL) fue agitado durante la noche a temperatura ambiental. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa organica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (40% heptano en acetato de etilo) para producir el compuesto del subtítulo (354 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.22 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H); 7.95 (br.s, 1H); 7.42 (m, 1H); 7.10 (m, 1H); 6.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 4.44 (dd, *J* = 2.5, 10.7 Hz, 1H); 4.08 (dd, *J* = 5.1, 10.18 Hz, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.04-2.95 (m, 2H); 2.83 (dd, *J* = 2.7, 4.5 Hz, 1H); 0.86 (m, 2H); 0.65 (m, 2H).

Paso III:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxipropilo]oxi]-N-ciclopropilbenzamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro [1-benzofurano 2,4'-piperidina] (9 mg, 0.04 mmol) y N-ciclopropilo-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida (9.4 mg, 0.4 mmol) en etanol (1.5 mL) fue agitado durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1,5% metanol en diclorometano), 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (7 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.92 (m, 1H); 7.47 (m, 1H); 7.13 (m, 2H); 7.05 (m, 2H); 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 4.23 (dd, *J* = 3.0, 9.4 Hz, 1H); 4.16 (m, 1H); 4.09 (dd, *J* = 5.5, 9.4 Hz, 1H); 3.03 (s, 2H); 2.93 (m, 1H); 2.70

91
122

(br.s, 4H); 2.60 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H); 1.96 (m, 2H); 1.85 (m, 2H); 0.81 (m, 2H); 0.69 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 457 (MH⁺).

Ejemplo 7:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propilo]oxil]-N-ciclopropilo-4-fluorbenzamida

Paso I:

N-ciclopropilo-4-fluor-2-hidrobendamida

Una suspensión de metil 4-fluor-2-hidroxibenzoato (510 mg, 3.0 mmol) en ciclopropilamina (5 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche cuando se convirtió en una solución transparente. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con sílica gel (0-30% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (493 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 12.65 (s, 1H); 7.28 (m, 1H); 6.69 (dd, $J = 2.6, 10.4$ Hz, 1H); 6.56 (ddd, $J = 2.6, 8.0, 10.4$ Hz, 1H); 6.30 (br.s, 1H); 2.88 (m, 1H); 0.98 (m, 2H); 0.66 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 196 (MH⁺).

Paso II:

N-Ciclopropil-4-fluor-2-(oxiran-2-il metoxi)benzamida

Una mezcla de N-ciclopropilo-4-fluor-2-hidroxibendamida (195 mg, 1.0 mmol), (2S)-oxiran-2-il metil 3-nitrobenzenosulfonato (259 mg, 1.0 mmol) y Cs₂CO₃ (390 mg 1.2 mmol) en DMF (5 mL) fue agitado durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue distribuida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y

concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-30% etiloacetato en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (150 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.24 (dd, *J* = 7.0, 8.8 Hz, 1H); 7.80 (br.s, 1H); 6.82 (dd, *J* = 2.3, 7.6, 10.2 Hz, 1H); 6.66 (dd, *J* = 2.3, 10.2 Hz, 1H); 4.45 (dd, *J* = 2.4, 10.7 Hz, 1H); 4.05 (dd, *J* = 5.1, 10.7 Hz, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.00 (m, 2H); 2.84 (dd, *J* = 2.6, 4.8 Hz, 1H); 0.86 (m, 2H); 0.65 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 252 (MH⁺).

Paso III:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-N-ciclopropil-4-fluorbenzamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina](30mg, 0.134 mmol) y N-ciclopropil-4-fluor-2-(oxiran-2-ilmetoxi)benzamida (33.6 mg, 0.134 mmol) en etanol (2mL) fue agitada durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (36 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.97 (dd, *J* = 6.9, 8.7 Hz, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.05 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.96 (dd, *J* = 2.4, 10.4 Hz, 1H); 6.82 (ddd, *J* = 2.4, 8.0, 10.4 Hz, 1H); 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 4.24 (dd, *J* = 3.0, 9.4 Hz, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.10 (dd, *J* = 5.5, 9.4 Hz, 1H); 3.05 (s, 2H); 2.82 (m, 1H); 2.71 (br.s, 4H); 2.60 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); 1.99 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 0.83 (m, 2H); 0.58 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 252 (MH⁺).

Ejemplo 8**2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-ciclopropil-4-metoxibenzamida****Paso I:****N-Ciclopropil-2-hidroxi-4-metoxibenzamida**

Una suspensión de metil -2hidroxi-4-metoxibenzoato (5.1 g, 28.0 mmol) en ciclopropilamina (24 mL), fue agitado a temperatura ambiente durante cinco días. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0.-60% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (1.8 g).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 6.42 (m, 2H); 3.80 (s, 3H); 2.80 (m, 1H); 0.80 (m, 2H); 0.62 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 208 (MH⁺).

Paso II:**N-Ciclopropil-4-metoxi-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida**

Una mezcla de N-ciclopropil-2-hidroxi-4-metoxibenzamida (700 mg, 3.38 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobenzenosulfonato (876 mg, 3.38 mmol) y Cs₂CO₃ (1.31 g, 4.05 mmol) en DMF (12 mL) fue agitado durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-80% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (1.0g).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.85 (br.s, 1H); 6.63 (dd, *J* = 2.3, 8.8 Hz, 1H); 6.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 4.42 (dd, *J* = 2.5,

10.8 Hz, 1H); 4.05 (dd, $J = 5.2, 10.8$ Hz, 1H); 3.82 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 3.00 (m, 2H); 2.83 (dd, $J = 2.6, 4.8$ Hz, 1H); 0.88 (m, 2H); 0.68 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 264 (MH⁺).

Paso III:

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-ciclopropil-4-metoxibenzamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina](100 mg, 0.447 mmol) y N-ciclopropil-4-metoxi-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida (117.7 mg, 0.447 mmol) en etanol (3mL) fue agitado durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (145 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.18 (m, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.09 (dd, $J = 2.3, 8.5$ Hz, 1H); 6.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.63 (dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz, 1H); 6.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); 4.19 (dd, $J = 3.3, 9.4$ Hz, 1H); 4.13 (m, 1H); 3.97 (dd, $J = 5.0, 9.4$ Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.02 (m, 3H); 2.92 (m, 1H); 2.81 (m, 1H); 2.63 (m, 3H); 2.53 (dd, $J = 3.6, 12.4$ Hz, 1H); 2.04 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 0.85 (m, 2H); 0.06 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 487 (MH⁺).

Ejemplo 9

N-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxi]fenil)acetamida trifluoracetato

Paso I:

2-Metil-1,3-benzoxazol-6-ol

A una solución agitada de 1-(2,4-dihidroxifenil) etanona (20 g, 131 mmol) en piridina (80 mL) clorhidrato de hidroxilamina (9.1 g, 131 mmol) fue adicionado por un periodo de quince minutos en porciones pequeñas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada durante veinte horas y luego diluida con agua (600 mL) y extraída con acetato de etilo (2x250 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2x250 mL) y HCl acuoso 5% (250 mL). El solvente fue removido en vacío. Agua (200 mL) fue adicionada al residuo y luego concentrado en vacío, luego fue adicionado tolueno (200 mL) y concentrado en vacío. El residuo fue disuelto en una mezcla de acetonitrilo (150 mL) y dimetilacetamida (25 mL). La solución fue enfriada a 5°C, oxidloruro de fósforo (20.4 g, 12.2 mL, 133 mmol) fue adicionado por goteo dejando exceder la temperatura 10°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante una hora y luego fue lentamente vertida en una mezcla de carbonato de sodio (55 g) y hielo (cerca de 800 g). Después de disuelto el hielo, la suspensión resultante fue filtrada y el sólido recolectado fue lavado con agua (2x150 mL). El producto fue secado en vacío para producir un polvo amarillo (14.4 g, 97 mmol, 76%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.68 (br.s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H).

Paso II:

2-Metil-1,3-benzoxasol-6-il benzoato

A una suspensión agitada de 2-metil-1,3-benzoxasol-6-ol (2.99 g, 20 mmol) en diclorometano (50 mL) fue adicionado trietilamina (4.05 g, 5.58 mL, 40 mmol). Una solución de cloruro de benzilo (3.09 g, 2.56 mL, 22 mmol) en

diclorometano (20 mL) fue adicionado por goteo alrededor de 10 minutos. La mezcla de reacción fue agitada durante 2.5 horas a temperatura ambiente, y luego lavada con agua (2x50 mL) y secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada en vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (5.05 g, 20 mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 8.22 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.40 (d, 1H) 7.16 (dd, 1H), 2.65 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 254 $[\text{MH}^+]$.

Paso III:

4-(Acetilamino)-3-hidroxifenil benzoato

A una solución de 2-metil-1,3-benzoxasol-6-il benzoato (5.05 g, 20 mmol) en THF (100 mL) una mezcla de ácido trifluoracético/agua (4 mL/10 mL) fue adicionada. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dieciseis horas, luego fue adicionado NaHCO_3 acuoso saturado (150 mL). La mezcla fue extraída con acetato de etilo (150 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado en vacío para proveer el compuesto del subtítulo.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, acetona- d_6): δ 9.76 (br.s, 1H), 9.32 (br.s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 2.20 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 272 $[\text{MH}^+]$.

Paso IV:

4-(acetilamino)-3-([(2S)-2-metiloxiran-2-il]metoxi)fenil benzoato

Este compuesto fue preparado a partir de 4-(acetilamino)-3-hidroxifenil benzoato (2.71 g, 10 mmol) y [(2S)-2-metiloxiran-2-il] metil 3-nitrobenceno

sulfonato utilizando el procedimiento estándar y 1-metilo piperidina-2-ona como un solvente. La cromatografía instantánea con silica gel (etil acetato/n-heptano) produjo el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (1.31 g, 3.9 mmol, 39%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCL₃): δ 8.41 (d, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.91 (br.s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

APCI-MS: *m/z* 342 [MH⁺].

Paso V:

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilopropil]oxi)-4-hidroxifenil)trifluoracetato de acetamida

Una solución de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (20.0 mg, 0.09 mmol) y 4-(acetilamino)-3-(((2S)-2-metiloxirano-2-il]metoxi)fenil benzoato (30.5 mg, 0.09 mmol) en metanol (2 mL) fue sometida a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, y una gota de 20% NaOH en etanol fue adicionada. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante tres horas. El solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante HPLC (columna "Kromasil" ; eluente: [acetonitrilo+0.1% ácido trifluoracético (TFA)/agua+0.1% (TFA) para lograr un sólido incoloro (41 mg, 0.07 mmol, 79%).

¹H-NMR (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 8.67 (br.s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.12 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H),

6.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 2.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.97 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.92 (br.s, 1H), 3.82 (br.s, 1H), 3.70 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.52 (m, 3H), 2.91-2.5 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 461 [MH⁺].

Ejemplo 10

N-(5-cloro-2-([(2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)fenil) acetamida

Paso I:

N-(5-cloro-2-hidroxi)fenil)acetamida

A una suspensión de 2-amino-4-clorofenol (1.43 g, 10.0 mmol) en metanol fue adicionado anhídrido acético (0.945 mL, 10.0 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante dos horas. Los volátiles fueron removidos en vacío para producir el compuesto del subtítulo (1.5g).

¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.20 (br.s, 1H); 9.21 (s, 1H); 8.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H); 6.94 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H); 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 2.02 (s, 3H).

Paso II:

N-(5-cloro-2-[(2S)-oxiran-2-il metoxil]fenil)acetamida

Una mezcla de N-(5-cloro-2-hidroxifenilo)acetamida (500 mg, 2.69 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetilo-3-nitrobencenosulfonato (697 mg, 2.69 mmol) y Cs₂CO₃ (1.04 g, 3.22 mmol) en DMF (10 mL) fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea

con silica gel (0-50% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (600 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H); 7.93 (br.s, 1H); 6.98 (dd, , *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1H); 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 4.36 (dd, *J* = 2.4, 11.3 Hz, 1H); 3.94 (dd, *J* = 6.1, 11.3 Hz, 1H); 3.39 (m, 1H); 2.98 (m, 1H); 2.81 (dd, *J* = 2.7, 4.9 Hz, 1H); 2.22 (s, 3H).

APCI-MS: *m/z* 242 (MH⁺).

Paso III:

N-{5-cloro-2-[[[(2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]fenil] acetamida

Una mezcla de 6-cloro-3H-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina] (26 mg, 0.116 mmol) y N-{5-cloro-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil]fenil]acetamida (28 mg, 0.116 mmol) en etanol (3 mL) fue agitada durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (28 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); 7.30-7.20 (m, 3H); 7.10-7.00 (m, 2H); 5.02 (s, 2H); 4.23 (m, 1H); 4.14 (dd, *J* = 3.1, 9.9 Hz, 1H); 3.99 (dd, *J* = 6.5, 9.9 Hz, 1H); 2.93 (m, 2H); 2.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H); 2.55 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.00 (m, 2H); 1.73 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 467 (MH⁺).

Ejemplo 11

N-(2-[[[(2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-fluorfenil]acetamida

Una mezcla de 6-cloro-3H-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina] (30 mg, 0.134 mmol) y N-{4-fluor-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida (30 mg, 0.134 mmol) en etanol (3 mL) fue agitada durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo fue purificado mediante cromatografia instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (40 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.90 (dd, *J* = 6.2, 8.9 Hz, 1H); 7.29-7.20 (m, 3H); 6.89 (dd, *J* = 2.7, 10.5 Hz, 1H); 6.67 (m, 1H); 5.02 (s, 2H); 4.23 (m, 1H); 4.13 (dd, *J* = 3.1, 9.9 Hz, 1H); 4.01 (dd, *J* = 6.3, 9.9 Hz, 1H); 2.93 (m, 2H); 2.69-2.50 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.00 (m, 2H), 1.73 (br.d, *J* = 13.5 Hz, 2H).

APCI-MS: *m/z* 451 (MH⁺).

Ejemplo 12

N-(2-[[[(2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propilo]oxi]fenil)acetamida

Una mezcla de 6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (25 mg, 0.111 mmol) y N-(2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil)acetamida (23 mg, 0.111 mmol) en etanol (2 mL) fue agitada durante toda la noche a 80°C. Los volatiles fueron removidos en vacio y el residuo fue purificado mediante cromatografia instantánea con silica gel (0-1% de metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (20 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 8.00 (dd, *J* = 1.3, 8.0 Hz, 1H); 7.30-7.20 (m, 3H); 7.12-7.05 (m, 2H); 6.93 (m, 1H); 5.01 (s, 2H); 4.22 (m, 1H); 4.14 (dd, *J* = 3.3, 9.9 Hz, 1H); 4.00 (dd, *J* = 6.4, 9.9 Hz, 1H); 2.94 (m, 2H); 2.69-2.52 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.01 (m, 2H); 1.74 (br.d, *J* = 13.5 Hz, 2H).

APCI-MS: m/z 433 (MH⁺).

Ejemplo 13

N-(2-(((2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropilo]oxi)-4-metoxifenil)acetamida

Una mezcla de 6-cloro-3H-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina] (46 mg, 0.205 mmol) y N-{4-metoxi-2[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida (48.6 mg, 0.204 mmol) en etanol (2 mL) fue agitado durante toda la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo fue purificado mediante cromatografia instantánea con silica gel (0-1.5% metano en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (80 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.75 (d, , J = 8.9 Hz, 1H); 7.29-7.20 (m, 3H); 6.64 (d, , J = 2.7 Hz, 1H); 6.51 (dd, , J = 2.7, 8.9 Hz, 1H); 5.02 (s, 2H); 4.44 (m, 1H); 4.12 (dd, , J = 3.3, 10.0 Hz, 1H); 3.98 (dd, , J = 6.2, 10.0 Hz, 1H); 3.80 (s, 3H), 2.96 (m, 2H); 2.68-2.50 (m, 4H); 2.18 (s, 3H); 2.00 (m, 2H); 1.74 (br.d, , J = 13.2 Hz, 2H).

APCI-MS: m/z 461 (MH⁺).

Ejemplo 14

2-(((2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida

Una mezcla de 6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (25 mg, 0.111 mmol) y N-ciclopropil-4-fluor-2- (oxiran-2- ilmetoxi)benzamida (28 mg, 0.111 mmol) en etanol fue agitada durante toda la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo purificado mediante cromatografia instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (32 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.98 (dd, , J = 6.9, 8.8 Hz, 1H); 7.29-7.20 (m, 3H); 6.98 (dd, , J = 2.4, 10.8 Hz, 1H); 6.82 (ddd, , J = 2.4, 8.0, 8.8 Hz, 1H); 5.01 (s, 2H); 4.25 (dd, , J = 3.1, 9.4 Hz, 1H); 4.19 (m, 1H); 4.11 (dd, , J = 5.5, 9.4 Hz, 1H); 2.92 (m, 3H); 2.59 (m, 4H); 2.01 (m, 2H); 1.73 (m, 2H); 0.80 (m, 2H); 0.69 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 477 (MH⁺).

Ejemplo 15

N-{2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1-il)-2-hidroxi]propilo]fenilo}acetamida

Una mezcla de 5-fluor-3H-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina] (15 mg, 0.072 mmol) y N-{2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida (15 mg, 0.072 mmol) en etanol (1.5 mL) fue agitada durante toda la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con sílica gel (0-2% de metanol en diclorometano, 0.2% NH₄O₄), para proporcionar el compuesto del título (9 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.99 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H); 7.18 (dd, J = 4.9, 8.0 Hz, 1H); 7.11-6.90 (m, 5H); 5.00 (s, 2H); 4.27 (m, 1H); 4.13 (dd, J = 3.2, 9.9 Hz, 1H); 3.99 (dd, J = 6.4, 9.9 Hz, 1H); 2.99 (m, 2H); 2.72-2.52 (m, 4H); 2.20 (s, 3H); 2.02 (m, 2H); 1.73 (br.d, J = 13.6 Hz, 2 H).

APCI-MS: m/z 415 (MH⁺).

Ejemplo 16

N-(4-cloro-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1-il)]propilo]oxi]fenil)acetamida

Paso I:

N-(4-Cloro-2-hidroxifenil) acetamida

A una suspensión de 2-amino-5-clorofenol (1.01 g, 7.0 mmol) en metanol (10 mL) anhídrido acético fue adicionado (1.08 g, 10.55 mmol), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante treinta minutos. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado en cromatografía instantánea con silica gel (hexano:acetato de etilo 5:2) para producir el compuesto del subtítulo (1.19 g).

¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.29 (br.s, 1H); 9.26 (br.s, 1H); 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 6.80 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H); 2.12 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 186 (MH^+).

Paso II:**N-{4-cloro-2-[(2S)-oxiran-2 ilmetoxi]fenil}acetamida**

A una mezcla de (2S)-oxiran-2-ilmetil3-nitrobenzenosulfonato (3.37 g, 13.25 mmol), N-(4-cloro-2- hidroxifenil) acetamida (2.46 g, 17.23 mmol) y Cs_2CO_3 (6.48 g, 19.88 mmol) DMF fue adicionada (20 mL) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante tres horas. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (hexano: acetato de etilo 3:2) para producir el compuesto del subtítulo (2.36 g).

¹H-NMR (CD_3COCD_3 , 400MHz): δ 8.67 (br.s, 1H); 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 6.95 (dd, J = 2.2, 8.7 Hz, 1H); 4.46 (dd, J = 2.3, 11.5 Hz, 1H); 3.94 (dd, J = 6.6, 11.5 Hz, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.87 (dd, J = 4.3, 5.0 Hz, 1H); 2.73 (dd, J = 2.7, 5.0 Hz, 1H); 2.18 (s, 3H).

Paso III**N-{4-cloro-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi]fenil]acetamida**

Una mezcla de 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (Marxer, A; Rodríguez, H. R; McKenna, J.M; Tsai, H.M., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1427-1433) (61 mg, 0.3 mmol) y N-{4-cloro-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenilo}acetamida (72.5 mg, 0.3 mmol) en etanol (3mL) fue agitado durante toda la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (40 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H); 7.84 (m, 2H); 7.71-7.61 (m, 2H); 7.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 7.00 (dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 3.86 (m, 2H); 3.65-3.45 (M, 4H); 2.64 (m, 2H); 2.20 (s, 3H); 2.06 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 445 (MH⁺).

Ejemplo 17**N-Ciclopropil-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi]benzamida**

Una mezcla de 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (Marxer, A; Rodríguez, H. R; McKenna, J. M; Tsai, H.M., *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 1427-1433) (46.5 mg, 0.246 mmol) y N-ciclopropilo-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida (57.4 mg, 0.246 mmol) en etanol (3 mL) se mantuvo en agitación a 80°C durante toda la noche. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con

silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (55 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.43 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H); 8.20 (dd, $J = 1.8$, 7.8 Hz, 1H); 7.40 (m, 1H); 7.30 (m, 2H); 7.23 (m, 1H); 7.18 (m, 1H); 7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H); 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.20 (m, 2H); 4.00 (dd, $J = 5.0$, 9.3 Hz, 1H); 3.02 (m, 2H); 2.85 (m, 2H); 2.69 (m, 1H); 2.58 (m, 2H); 2.02 (m, 2H); 1.82 (d, 2H); 0.85 (m, 2H); 0.63 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 423 (MH^+).

Ejemplo 18

N-(4-cloro-2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxil)fenil)acetamida

Una mezcla de 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (38 mg, 0.2 mmol) y N-(4-cloro-2-[(2S)-oxiran-2ilmetoxil]fenil)acetamida (48.3 mmol) en etanol (3 mL) fue agitada a 80°C durante toda la noche. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (35 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 7.29-7.18 (m, 4H); 7.10 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); 6.94 (dd, $J = 2.2$, 8.7 Hz, 1H); 5.08 (s, 2H); 4.26 (m, 1H); 4.16 (dd, $J = 3.0$, 10.0 Hz, 1H); 4.01 (dd, $J = 6.4$, 9.9 Hz, 1H); 2.97 (m, 2H); 2.69-2.52 (m, 4H); 2.19 (s, 3H), 2.07 (m, 2H); 1.73 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 433 (MH^+).

Ejemplo 19

N-(5-cloro-2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxil)fenil)acetamida

Una mezcla de 3H-espiro[2-benzofurano-1,'4-piperidina] (63 mg, 0.33 mmol) y N-{5-cloro-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida (80 mg, 0.33 mmol) en etanol (5 mL) fue agitada a 77°C por cuatro horas. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-3% de metanol en cloroformo) para producir el compuesto del título (77 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.50 (m, 1H); 7.31 (m, 3H); 7.18 (m, 1H); 6.98 (m, 1H); 6.83 (m, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.10 (m, 1H); 4.03 (dd, 1H); 3.91 (dd, 1H); 2.97 (m, 1H); 2.76 (m, 2H); 2.60-2.43 (m, 3H); 2.20 (s, 3H); 2.05-1.89 (m, 2H); 1.60 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 431 (MH⁺).

Ejemplo 20

N-(2-[(2S)-2-hidroxi-2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1.4-piperidina]-1'-il)propil]oxi]-4-metoxifenil)acetamida

Paso I:

[(2S)-2-Metiloxirani]metil 3-nitrobenzenosulfonato

A un matraz de tres cuellos (1000 mL) seco al horno se le adicionaron tamices moleculares activados pulverizados (8.0 g, 4 Å) y CH₂Cl₂ (440 mL), D-(-)-diisopropil tartrato (4 mL, 14.2 mmol) y 2-metil-2-propen-1-ol (20 mL, 240 mmol) fue adicionado y la mezcla fue enfriada a -20°C, Tetraisopropóxido de titanio (3.5 mL, 11.9 mmol) fue adicionado con unos pocos mL de CH₂Cl₂ y la mezcla fue agitada a -20°C durante treinta minutos. Hidroperóxido de Cumeno (75 mL, 430 mmol) fue adicionado por goteo durante 1.5 horas manteniendo la temperatura a -20°C. La mezcla fue agitada a esta temperatura durante toda la noche. Trimetil fosfito (40

mL, 340 mmol) fue adicionado por goteo durante cinco horas manteniendo la temperatura a -20°C . Trietilamina (50 mL, 360 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (3.48 g, 28.5 mmol) fueron adicionadas seguido por una solución de cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (47 g, 212 mmol) en CH_2Cl_2 (400 mL). La temperatura se elevó a -10°C y la mezcla fue agitada a esta temperatura durante toda la noche. Después de remover el recipiente externo de enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró a través de celita. La fase orgánica fue lavada con 10% de ácido tartárico (500 mL), NaHCO_3 saturado (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio (MgSO_4) y concentrada en vacío para producir 150 g de aceite amarillo. El material crudo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-50% de acetato de etilo en heptano) para producir el compuesto del subtítulo (48.8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.79-8.75 (m, 1H); 8.52 (ddd, $J = 1.1, 2.3, 8.3$ Hz, 1H); 8.25 (ddd, $J = 1.1, 1.8, 7.8$ Hz, 1H); 7.81 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.28 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H); 4.05 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H); 2.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 2.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 1.56 (s, 3H).

Paso II:

N-(4-metoxi-2-[[[(2S)-2-metiloxiran-2-il]metoxi]fenil]acetamida

Una mezcla de [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metil 3-nitrobencenosulfonato (2.04 g, 7.46 mmol), N-(2-hidroxí-4-metoxifenil) acetamida (1.04 g, 5.74 mmol) y Cs_2CO_3 (2.80 g, 8.61 mmol) en DMF (12 mL) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa organica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante

cromatografía instantánea con silica gel (acetato de etilo: hexano 1:1) para producir el compuesto del subtítulo (1.19 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.72 (br.s, 1H); 6.52 (m, 2H); 4.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H); 3.98 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H); 3.77 (s, 3H); 2.91 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H); 2.77 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H); 2.20 (s, 3H); 1.48 (s, 3H).

Paso III:

N-(2-(((2S)-2-hidroxi-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi)-4-metoxifenil)acetamida

Una mezcla de 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (57 mg, 0.3 mmol) y N-(4-metoxi-2-(((2S)-2-metiloxiran-2-il)metoxi)fenil)acetamida (75.4 mg, 0.3 mmol) en etanol (3 mL) fue agitada durante toda la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (70 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.28-7.15 (m, 4H); 6.61 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H); 6.50 (dd, *J* = 2.7, 8.8 Hz, 1H); 5.10 (s, 2H); 3.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 3.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 2.88 (m, 2H); 2.73-2.53 (m, 4H); 2.16 (s, 3H); 2.00 (m, 2H); 1.63 (m, 2H); 1.31 (s, 3H).

APCI-MS: *m/z* 441 (MH⁺).

Ejemplo 21

N-(2-(((2S)-2-Hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1-il)propil]oxi)-5-(trifluorometilo)fenil)acetamida

Paso I:

N-[2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)fenil]acetamida

Una mezcla de N-[2-hidroxi-5-(trifluorometilo)fenil]acetamida (282 mg, 1.28 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobenzenosulfonato (331.5 mg, 1.28 mmol) y Cs_2CO_3 (487.5 mg, 1.28 mmol) en DMF (5 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-40% de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (150 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.72 (br.s, 1H); 7.90 (br.s, 1H); 7.31 (m, 1H); 6.97 (d, 1H); 4.46 (dd, $J = 2.4, 11.3$ Hz, 1H); 4.00 (dd, $J = 6.3, 11.3$ Hz, 1H); 3.44 (m, 1H); 3.00 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H); 2.80 (dd, $J = 2.7, 4.8$ Hz, 1H); 2.25 (s, 3H).

Paso II:**N-[2-[[[(2S)-2-Hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'piperidina]-1'-II)propil]oxi]-5-(trifluorometil)fenil]acetamida**

Una mezcla de 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (47.3 mg, 0.25 mmol) y N-[2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-5-(trifluorometil)fenil]acetamida (69 mg, 0.25 mmol) en etanol (3 mL) fue agitada durante toda la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (38 mg).

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.49 (d, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.30-7.17 (m, 5H); 5.08 (s, 2H); 4.28 (m, 2H); 4.10 (dd, $J = 6.5, 9.8$ Hz, 1H); 2.98 (m, 2H); 2.68-2.53 (m, 4H); 2.22 (s, 3H); 2.02 (m, 2H); 1.73 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 465 (MH^+).

Ejemplo 22

N-{2-[[[(2S)-2-Hidroxi-3-(2-metil-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi]fenil]acetamida

Una mezcla de 2-metilespiro[indeno-1,4'-piperidina] (Efange, S.M.N; Khare, A, B; Foulon, C; Akella, S. K; Parsons, S. M., *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 2574-2582) (82,5 mg, 0.35 mmol) y N-{2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida (72.5 mg, 0.35 mmol) en etanol (3 mL) fue agitado a 80°C durante la noche. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con silica gel (0.2% metanol diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (80 mg).

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.84 (m, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.16 (m, 2H); 7.07 (m, 1H); 6.98 (m, 1H); 6.53 (br.s, 1H); 4.58 (m, 1H); 4.14 (m, 1H); 3.90-3.49 (m, 6H); 2.45 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.99 (s, 3H); 1.40 (br.t, $J = 14.0$ Hz, 2H).

APCI-MS: m/z 407 (MH^+).

Ejemplo 23

N-{2-[[[(2S)-3-(2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'Il)-2-hidroxipropil]oxi]fenil]acetamida

Una mezcla de 2,3-dihidroespiro [indeno-1,4'-piperidina] (Efange, S.M.N; Khare, A.B; Foulon, C; Akella, S.K; Parsons, S.M. *J. Med Chem.*, 1994, 37, 2574-2582; Chambers, M.S; Baker, R; Billington, D.C; Knight, A.K; Middlemiss, D.N; Wong, E. H. F., *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 2033-2039). (78.3 mg, 0.35 mmol) y N-{2-[(2S)-oxiran- 2-ilmetoxi]fenil}acetamida (72.5 mg, 0.35 mmol) en etanol (3 mL) fue agitado a 80°C durante la noche. Los

141

142

volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-2% metanol diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (65 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.82 (m, 1H); 7.26-7.12 (m, 5H); 7.06 (m, 1H); 6.98 (m, 1H); 4.50 (m, 1H); 4.10 (d, 2H); 3.72 (m, 2H); 3.45-3.22 (m, 5H); 2.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H); 2.33-2.13 (m, 6H); 1.82 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 395 (MH⁺).

Ejemplo 24

N-{2-[[[(2S)-2-hidroxil-3-(2-oxo-1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxil]fenil]acetamida

Una mezcla de espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]-2-ona (80 mg, 0.28 mmol) y N-{2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil]fenil]acetamida (60 mg, 0.28 mmol) en etanol (2 mL) fue agitada durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para producir el compuesto del título (65 mg).

¹H-NMR (DMSO- *d*₆, 400 MHz): δ 9.03 (br.s, 1H); 7.95-7.90 (m, 1H); 7.44-7.39 (m, 1H); 7.32-7.24 (m, 3H); 7.05 (m, 2H); 6.94 (m, 1H); 6.09 (br.s, 1H); 4.41 (m, 1H); 4.07-3.91 (m, 2H); 3.74-3.36 (m, 8H); 2.31-2.22 (m, 2H); 2.11 (s, 3H).

APCI-MS: *m/z* 411 (MH⁺).

Ejemplo 25

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxilpropil]oxil]-N-ciclopropil-4-hidroxibenzamida

143

Paso 1:**Metil 2-hidroxi-4-(trifiloxi)benzoato**

A una solución de metil 2,4-dihidroxibenzoato (388 mg, 2.0 mmol) en dimetiloformamida (5 mL) fue adicionado trietilamina, Et₃N, (0.556 mL) 4.0 mmol) seguido por cloruro de tritil (557.5 mg, 2.0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (20 mg). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en una mezcla de hielo-agua, el precipitado blanco se recolectó mediante filtración. Este precipitado se sometió a cromatografía instantánea con silica gel (0-5% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (350 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.65 (s, 1H); 7.58-7.22 (m, 16H); 6.38 (m, 2H); 3.89 (s, 3H).

Paso II:**N-ciclopropil-2-hidroxi-4-(trifiloxi)benzamida**

Metil 2-hidroxi-4-(trifiloxi)benzoato (340 mg, 0.83 mmol) fue disuelto en ciclopropilamina (3 mL) y dejado a temperatura ambiente durante una semana. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-20% etiloacetato en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (210 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 12.30 (s, 1H); 7.48 (m, 6H); 7.35-7.22 (m, 9H); 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 6.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H); 6.24 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H); 6.08 (br.s, 1H); 2.80 (m, 1H); 0.85 (m, 2H); 0.60 (m, 2H).

Paso III:**N-ciclopropil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-4-(trítloxi)benzamida**

Una mezcla de (2S)-oxiran-2-ilmetilo-3-nitrobenzenosulfonato (119 mg, 0.459 mmol), N-ciclopropil-2-hidroxi-4-(trítloxi)benzamida (200 mg, 0.459 mmol) y carbonato de cesio, Cs_2CO_3 , (186.2 mg, 0.573 mmol) en dimetilformamida (3 mL) fue mantenida en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue distribuida entre oacetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, Na_2SO_4 , filtrada, concentrada y el residuo purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-40% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (160 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.04 (s, 1H); 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H); 7.73 (br.d, $J = 3.0$ Hz, 1H); 7.46-7.39 (m, 5H); 7.34-7.23 (m, 9H); 6.44 (dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, 1H); 6.23 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H); 4.03 (dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz, 1H); 3.68 (dd, $J = 5.0, 10.8$ Hz, 1H); 3.23 (m, 1H); 2.88 (m, 2H); 2.70 (dd, $J = 2.7, 4.9$ Hz, 1H); 0.80 (m, 2H); 0.58 (m, 2H).

Paso IV:**2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-ciclopropil-4-hidroxi)benzamida**

Una mezcla de N-ciclopropil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]-4-(trítloxi)benzamida (152 mg, 0.307 mmol) y 5-cloro-3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina] (69 mg, 0.307 mmol) en etanol (3 mL) fue mantenida en agitación durante la noche a 80°C. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo fue tratado con ácido acético acuoso 80% (10 mL) en reflujo durante noventa minutos. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado

mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (75 mg).
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.83 (d, $J = 8.4$ (Hz), 1H); 7.13 (m, 1H); 6.94 (dd, $J = 2.3, 8.4$ Hz, 1H); 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 6.51-6.45 (m, 2H); 4.21-4.13 (m, 2H); 4.08-4.02 (m, 1H); 3.01 (s, 2H); 2.90 (m, 1H); 2.75 (br.s, 4H); 2.58 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); 1.98 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 0.80 (m, 2H); 0.65 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 473 (MH^+).

Ejemplo 26

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzafurano-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-N-ciclopropil-4-hidroxibenzamida

Paso I:

N-ciclopropil-2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzilo]benzamida

Metil 2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (Percec, V; Tomazos, D.J. *Mater. Chem.* 1993, 3, 643-650) (530 mg, 1.83 mmol) fue disuelta en ciclopropilamina (3 mL) y dejada a temperatura ambiente durante una semana. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-40% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (407 mg).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 13.20 (br. s, 1 H); 8.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H); 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); 7.38-7.33 (m, 2H); 6.96-6.92 (m, 2H); 6.49-6.45 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 3.79 (s, 3H); 2.80 (m, 1H); 0.78 (m, 2H); 0.58 (m, 2H).

Paso II:

[(2S)-2-metiloxyiranilo]metil3-nitrobencenosulfonato

A un matraz de tres bocas de (1000 mL) secado en horno se le adicionó tamices moleculares activados pulverizados (8.0 g, 4 A) y diclorometano, CH_2Cl_2 , (440 mL), D-(-)-diisopropil tartrato (4 mL, 14.2 mmol) y 2-metilo-2-propeno-1-ol (20 mL, 240 mmol) fue adicionado y la mezcla fue enfriada a -20°C . Titanio tetraisopropoxido (3.5 mL, 11.9 mmol) fue adicionado con unos pocos mL de diclorometano y la mezcla fue agitada a -20°C durante treinta minutos. Hidroperóxido de cumeno (75 mL, 430 mmol) fue adicionado por goteo durante 1.5 horas manteniendo la temperatura a -20°C . La mezcla fue agitada a esta temperatura durante la noche. Trimetil fosfito (40 mL, 340 mmol) fue adicionado por goteo durante cinco horas manteniendo la temperatura a -20°C . Trietilamina (50 mL, 360 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (3.48 g, 28.5 mmol) fue adicionado seguido por una solución de cloruro de 3-nitrobencenosulfonilo (47 g, 212 mmol) en diclorometano (400 mL). La temperatura se elevó a -10°C y la mezcla fue agitada a esta temperatura durante la noche. Después de remover el vaso externo de enfriamiento, la mezcla de reacción fue filtrada por medio de celita. La fase orgánica se lavó con 10% de ácido tartárico (500 mL), hidrogenocarbonato de sodio saturado, NaHCO_3 , (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, MgSO_4 , y concentrada en vacío para producir 150 g de un aceite amarillo. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-50% acetato de etilo en heptano) para producir el compuesto del subtítulo (48.8 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.79-8.75 (m, 1H); 8.52 (ddd, $J = 1.1, 2.3, 8.3$ Hz, 1H); 8.25 (ddd, $J = 1.1, 1.8, 7.8$ Hz, 1H); 7.81 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H);

4.28 (d, , $J = 11.3$ Hz, 1H); 4.05 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H); 2.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 2.67 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H); 1.56 (s, 3H).

147

Paso III:

N-ciclopropil-4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[[2-(2S)-2-metiloxiran-2-il]metoxil]benzamida

Una mezcla de [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metil-3 nitrobencenosulfonato (218 mg, 0.797 mmol), N-ciclopropil-2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida (250 mg, 0.797 mmol) y carbonato de cesio, Cs_2CO_3 (311 mg, 0.956 mmol) en dimetil formamida (5 mL) fue mantenido en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue distribuida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, Na_2SO_4 , filtrada, concentrada y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-40% acetato de etilo en éter de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (260 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 Mhz): δ 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.90 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H); 7.38-7.33 (m, 2H); 6.96-6.92 (m, 2H); 6.70 (dd, $J = 2.3, 8.8$ Hz, 1H); 6.48 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); 5.02 (s, 2H); 4.14 (d, 10.3 Hz, 1H); 4.06 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.04-2.98 (m, 1H); 2.94 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H); 2.87 (d, , $J = 4.7$ Hz, 1H); 1.50 (s, 3H); 0.86 (m, 2H); 0.65 (m, 2H).

APCI-mS: m/z 384 (MH^+).

Paso IV:

2-[[2-(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzafurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-N-ciclopropil-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida

148

148

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (70 mg, 0.313 mmol) y N-ciclopropil-4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[[2S]-2-metiloxiran-2-il]metoxi]benzamida (120 mg, 0.313 mmol) en etanol (3 mL) se mantuvo en agitación a 80°C durante seis horas. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con sílica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para producir el compuesto del subtítulo (100 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.22-8.15 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 2H); 7.13-7.06 (m, 2H); 6.97-6.92 (m, 2H); 6.72-6.66 (m, 2H); 6.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 5.08 (s, 2H); 3.88 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 2.99 (s, 2H); 2.90 (m, 2H); 2.75 (m, 1H); 2.66 (d, J = 13.8 Hz, 1H); 2.64 (m, 1H); 2.49 (d, J = 13.8 Hz, 1H); 1.99 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 1.60 (br.s, 2H); 1.33 (s, 3H); 0.86 (m, 2H); 0.65 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 607 (MH⁺).

Paso V:

2-[[2S]-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-N-ciclopropil-4-hidroxibenzamida

2-[[2S]-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-N-ciclopropil-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida (80 mg, 0.131 mmol) fue tratado con 10% de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente durante quince minutos. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con sílica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para producir el compuesto del título (40 mg).

148

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.83 (m, 1H); 7.12 (m, 1H); 7.03 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.49-6.45 (m, 2H); 4.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 3.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); 2.99 (s, 2H); 2.92 (m, 1H); 2.79 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.58 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H); 2.50 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H); 2.50 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H); 1.93-1.75 (m, 4H); 1.31 (s, 3H); 0.80 (m, 2H); 0.68 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 487 (MH⁺).

Ejemplo 27

N-(4-hidroxi-2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,4H-espiro[cromeno-3,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxil)fenil)acetamida

Paso I

(1Z)-1-(2,4-dihidroxifenil)etanona oxima

1-(2,4-dihidroxifenil)etanona (4.5 g 29.6 mL), fue disuelto en piridina (17 mL). Clorhidrato de hidroxilamina (2.1 g, 29.6 mmol) fue adicionado en porciones pequeñas durante diez minutos. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche la solución verde amarillenta fue repartida entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada dos veces con agua y una vez con ácido clorhídrico 0.2M, y finalmente fue concentrada. El residuo aceitoso fue tratado con agua, evaporado para rendir un residuo blanco semisólido, el cual fue tratado con tolueno y evaporado para producir el compuesto del título (4.8 g, 98%) como un sólido blanco.

Paso II

2-metilo-1,3-benzoxazol-6-ol

A una solución fría (5°C) de (1Z)-1-(2,4-dihidroxifenil)etanona oxima (9.7 g, 57.7 mmol) en acetonitrilo (65 mL) y dimetilacetamida (11 mL) fue adicionado por goteo oxicloruro de fósforo (5.6 mL, 60.3 mmol). La temperatura no se permitió exceder de 10°C durante la adición. Después de una hora de agitado a temperatura ambiente la suspensión amarillenta fue vertida sobre una mezcla de carbonato de sodio hidrogenado y hielo. El precipitado resultante fue filtrado y secado produciendo 6.3 g (73%) del compuesto del título.

Paso III

2-metilo-1.3-benzoxazol-6-il-acetato

Una suspensión de 2-metil-1,3-benzoxazol-6-ol (7.1 g, 47.8 mmol) en tetrahidrofurano fue enfriado a 10°C y trietilamina (5.8 mL, 81.3 mmol) se adicionó en una porción, seguido por la adición de cloruro de acetilo (11.3 mL, 81.6 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche la mezcla de reacción fue distribuida entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada dos veces con agua y concentrada para producir el compuesto del título (8.2 g, 90%) como un sólido castaño.

Paso IV

4-(acetilamino)-3-hidroxiifenil acetato

2-metil-1,3-benzoxazol-6-il acetato (8.1 g, 42.3 mmol) fue disuelto en tetrahidrofurano (60 mL), y ácido trifluoracético (4 mL, 53.2 mmol) fue adicionado. La solución café claro fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. El carbonato de sodio hidrogenado (ac, sat) fue adicionado, y la solución fue extraída dos veces con acetato de etilo. Las

capas orgánicas combinadas fueron concentradas al compuesto del título (8.0 g, 91%) como un sólido castaño.

151

Paso V

4-(acetilamino)-3-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil acetato

Una solución de 4-(acetilamino)-3-hidroxifenil acetato (669 mg, 3.2 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencenosulfonato (748 mg, 2.9 mmol) y carbonato de cesio (1.05 g, 3.2 mmol) en 1-metil-pirrolididona (10 mL) fue agitada durante la noche a temperatura ambiente, y luego distribuido entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada dos veces con agua y concentrada a un aceite amarillo, el cual fue suspendido en metanol/dietil éter, 1/1. El sólido castaño precipitado fue filtrado y secado para obtener el compuesto del título (296 mg, 38%).

Paso VI

N-(4-hidroxi-2-[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,4H-espiro[cromeno-3,4'-piperidina]-1'-il)propi]oxi]fenil)acetamida

Una solución de 4-(acetilamino)-3-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil acetato (56 mg, 0.21 mmol) y 4H-espiro[cromeno-3,4'-piperidina](43 mg, 0.21 mmol) en metanol (1mL) fue agitado durante toda la noche a 60°C y luego concentrada. El residuo gris oscuro se purificó mediante HPLC en C18 (columna "Kromasil", 5 µm, acetonitrilo/agua 10/90 a 60/40 durante veinte minutos con 0.1% ácido trifluoracético) para producir el compuesto del título (39 mg, 33%) sal trifluoroacetato.

¹H-NMR (acetona- d₆, 400 MHz) δ: 11.27 (1H, bs); 8.52 (1H, bs); 7.95 (1H, d); 7.10 (2H, t); 6.86 (1H, t); 6.78 (1H, d); 6.53 (1H, d); 6.40 (1H, dd); 4.55-4.48 (1H, m); 4.21 (1H, s); 4.09-4.01 (2H, m); 3.91 (1H, s); 3.83-3.65 (2H, m); 3.65-

3.49 (2H, m); 3.49-3.35 (2H, m); 3.00 (1H s); 2.70 (1H, s); 2.08 (3H, s); 2.02-1.74 (4H, m)

152

APCI-MS: m/z 427 [MH⁺]

Ejemplo 28

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H, 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] oxil]-4-hidroxi-N-metilbenzamida (trifluoroacetato)

Paso I:

2-Hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxil]-N-metilbenzamida

A una suspensión de metil 2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxil]benzoato (500mg, 1.73mmol) en metanol (15 mL) se agregó lentamente metilamina acuosa al 40% (3mL) a 0° C.

Una vez concluida la adición, se continuó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos días. Se removieron los volátiles al vacío para producir el compuesto del subtítulo (500mg).

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.20 (br.s, 1H); 8.60 (m, 1H); 7.70 (d, J= 8.8 Hz, 1H); 7.35 (m, 2H); 6.96-6.92 (m, 2H); 6.50 (dd, J=2.6, 8.8 Hz, 1H); 6.42 (d, J = 2.6 Hz, 1H); 5.04 (s, 2H); 3.76 (s, 3H); 2.79 d, J = 4.6 Hz, 3H).

APCI-MS: m/z 288(MH⁺).

Paso II:

4- [(4-Metoxibencil) oxil] -N- metil-2-[[[(2S)-2-metiloxiran-2-il] metoxil] benzamida

Se agitó una mezcla, durante toda la noche, a temperatura ambiente, de [(2S)-2-metiloxiran-2-il] metil 3- nitrobenzenosulfonato (133 mg, 0.487 mmol), 2-

hidróxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]-N-metilbenzamida (140 mg, 0.487 mmol) y carbonato de cesio, CS_2CO_3 , (198 mg, 0.608 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La mezcla de reacción fue dividida entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, Na_2SO_4 , fue filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea en silica gel (0-60% de acetato de etilo en éter de petróleo) para llegar al compuesto del subtítulo (130 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.82 (m, 1H); 7.37 (m, 2H); 6.97-6.92 (m, 2H); 6.71 (dd $J=2.3$, 8.8 Hz, 1H); 6.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); 5.01 (s, 2H); 4.18 (d, $J=10.5$ Hz, 1H); 4.10 (d, $J=10.5$ Hz, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.02 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); 2.97 (d, $J=4.6$ Hz, 1H); 2.80 (d, $J=4.6$ Hz, 1H); 1.50 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 358 $[\text{MH}^+]$

Paso III:

2-[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] oxi]-4-[(4-metoxibencil) oxi]-N-metilbenzamida

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina] (70 mg, 0.313 mmol) y 4-[(4-metoxibencil)oxi]-N-metil-2-[(2S)-2-metiloxiran-2-il]metoxi]benzamida (112mg, 0.313 mmol) en etanol (2 mL), se agitó a 80° C durante 4.5 h. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por cromatografía instantánea en silica gel (0-1.5% de metanol en diclorometano, 0.2% de hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto el subtítulo (135 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.18 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 8.12 (m, 1H); 7.39-7.35 (m, 2H); 7.12 (m, 2H); 7.08 (dd $J=2.3$, 8.5 Hz, 1H); 6.97-6.92 (m, 2H); 6.72-6.66

(m 2H); 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H); 5.05 (s, 2H); 3.90 (m, 2H); 3.82 (s, 3H); 3.0 (d, $J=4.9$ Hz, 3H); 2.98 (s, 2H); 2.94-2.84 (m, 2H); 2.73 (m, 1H); 2.62 (d, $J=13.9$ Hz, 1H); 2.63 (m, 1H); 2.49 (d, $J=13.9$ Hz, 1H); 1.99 (m, 2H); 1.82 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 581 $[MH^+]$

Paso IV:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxido-N-metilbenzamida (trifluoroacetato)

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil] oxi] -4- [(4-metoxobencil) oxi] -N- metilbenzamida (125 mg, 0.215 mmol) se trató con 10% de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (agua/acetonitrilo (CH_3CN/H_2O), 0.1% de ácido trifluoroacético) para obtener el compuesto del título (50 mg).

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.52-7.47 (m, 1H); 7.20/br.s, 1H); 7.10 (dd $J=2.3, 8.5$ Hz, 1H); 6.75 (d $J=8.5$ Hz, 1H); 6.52 (br.s 1H); 6.49 (dd $J=2.1, 8.5$ Hz, 1H); 4.20 (m 2H); 4.00 (m, 1H); 3.62-3.35 (m, 4H); 3.18 (2xs, 2H); 3.90 (2xs, 3H); 2.60 (m, 2H); 2.32 – 2.05 (m, 3H); 1.39 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 461 $[MH^+]$.

Ejemplo 29

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]oxi]-4- hidroxi- N- metilbenzamida

Paso I:

4-[(4-Metoxibencil)oxi]-N-metil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida

Se agitó durante toda la noche, a temperatura ambiente, una mezcla de (2S)-oxiran-2-ilmetil3-nitrobenzenosulfonato (151 mg., 0.584 mmol), metil 2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (168 mg., 0.584 mmol) y carbonato de cesio, Cs_2CO_3 (228 mg., 0.70 mmol) en dimetilformamida (4 mL). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, Na_2SO_4 , filtrado y concentrado. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-90% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el compuesto del subtítulo (150 mg.).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 7.90 (m-1H); 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); 6.96-6.91 (m, 2H); 6.74 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 6.68 (dd, $J=2.3$, 8.7 Hz, 1H); 5.8 (s, 2H); 4.48 (dd, $J=2.5$, 11.5 Hz, 1H); 4.04 (dd, $J=6.0$, 11.5 Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 3.45 (m, 1H); 2.86 (t, $J=4.9$ Hz, 1H); 2.79 (d, $J=4.7$ Hz, 3H); 2.73 (dd, $J=2.7$, 5.0 Hz, 1H).

APCI-MS: m/z 344 $[\text{MH}^+]$

Paso II:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]-N-metilbenzamida

Se agitó durante seis horas, a 80° C, una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina] (70 mg, 0.313 mmol) y 4-[4-metoxibencil]oxi]-N-metil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi] benzamida (107.5 mg, 0.313 mmol) en etanol (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-1% de metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (122 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.18 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.34 (d, *J*=8.7 Hz, 2H); 7.14 (br.s, 1H); 7.08 (m, 1H); 6.95 (d, *J*=8.7 Hz, 2H); 6.70 (m, 2H); 6.55 (d, *J*=2.1 Hz, 1H); 5.08 (s, 2H); 4.22-4.12 (m, 2H); 3.98 (dd, *J*=5.3, 9.3 Hz, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.01 (s, 2H); 3.00 (d, *J*=4.8 Hz, 3H); 2.95-2.87 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.65-2.50 (m, 4H); 2.01 (m, 2H); 1.82 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 567 [MH⁺].

Paso III:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]oxi]-4- hidroxi-N-metilbenzamida

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi] -4- [(4-metoxibencil) oxi] -N- metilbenzamida (110 mg, 0.194 mmol) se trató con 10% de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-3% de metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH para obtener el compuesto del título (45 mg.)

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.81(d, *J*=8.7 Hz, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.04 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 6.52 (d, *J*=2.2 Hz, 1H); 6.48 (dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H); 4.25-4.17 (m, 2H); 4.05 (m, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.92 (s, 3H); 2.70 (br.s, 4H); 2.60 (d, *J*=6.2 Hz, 2H); 1.94 (m, 2H); 1.84 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 447 [MH⁺].

Ejemplo 30

156

138

N-(2-((2S)-3-(5-cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)oxi)-4-hidroxifenil)acetamida trifluoroacetato.

157

Paso I:

Etil 5-cloro-1'H-espiro [1,3-benzodioxol- 2,4'- piperidina]- 1'-carboxilato

Una mezcla de etil 4-oxopiperidina- 1-carboxilato (1.71 g, 10 mmol), 4-clorobenceno-1,2- diol (1.73 g, 12 mmol), y una cantidad catalítica de hidrato ácido 4-metilobencenosulfónico en tolueno seco (30 ml) fueron sometidos a reflujo con un separador de agua durante 7 horas. Después del enfriamiento se lavó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio 2N (2 x 25 ml), y se retiró el disolvente en vacío. La cromatografía instantánea en silica gel (heptano/ acetato de etilo/, 2 :1) del producto semisólido residual proporcionó etil 5-cloro-1'H-espiro [1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina] -1'-carboxilato, como cristales incoloros (0.43 g, 15%).

APCI-MS: m/z 298 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.77(m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.16 (q, 2H, J= 7.1 Hz), 3.67 (t, 4H, J= 5.7 Hz) 1.98 (t, 4H, J= 5.7 Hz), 1.28 (t, 3H, J= 7.1 Hz)

Paso II:

5-Cloro-espiro [1,3- benzodioxol- 2,4'- piperidina]

Se disolvió en etanol (5 ml) y agua (0.4 ml) etil 5-cloro-1'H-espiro [1,3-benzodioxol- 2,4' piperidina]-1'- carboxilato (0.43 g, 1.45 mmol). Se adicionó hidróxido de sodio (0.25g) seguido de reflujo durante dos días. Después del enfriamiento se concentró la solución en vacío y se acidificó con HCl al 10% a pH < 1. Después de que había cesado la evolución del gas, se alcalinizó la solución por medio de adición de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, NaHCO₃, y extraído con diclorometano. Se secó con sulfato de sodio, Na₂SO₄.

158

y la evaporación del disolvente produjo un sólido incoloro (0.28 g, 1.2 mol, 86%).

158

APCI-MS: m/z 226 $[MH^+]$.

^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.6-6.9 (m, 3H), 3.06 (t, 4H J = 5.0 Hz), 1.99 (t, 4H, J = 5.2 Hz)

Paso III:

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'*H*-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)oxil)-4-hidroxifenil)acetamida trifluoroacetato

Se sometió a reflujo, durante 15 horas, una solución de 5-cloro-espiro [1,3-benzodioxo-2,4'-piperidina] (45 mg, 0.2 mmol) y 4-(acetilamino)-3-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi] fenil acetato (53 mg, 0.2 mmol) en metanol (5 ml). Se destiló el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por medio de HPLC preparativo (columna "Kromasil"; eluyente: [acetonitrilo + 0.1% ácido trifluoroacético (TFA)/agua + 0.1% TFA]) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (37 mg, 0.07 mmol, 33%).

APCI-MS: m/z 449 $[MH^+]$.

^1H -NMR (400 MHz, acetona- d_6): δ 8.47 (br.s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.8-7.0 (m, 3H), 6.53 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 6.41 (dd, 1H, J = 2.6 Hz, J = 8.7 Hz), 4.54 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (m, 4H).

Ejemplo 31

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'*H*-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil)oxil)-4-hidroxifenil)acetamida trifluoroacetato.

El compuesto del título se preparó, como se describe en el ejemplo 9, a partir de 5-cloro-espiro [1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina] (42 mg, 0.2 mmol) y 4-

(acetilamino)-3-[[[(2S)-2-metiloxiran-2-il] metoxi] fenil benzoato (68 mg, 0.2 mmol) como un sólido incoloro (30 mg, 0.05 mmol, 26%).

APCI-MS: m/z 463 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, acetona-d₆): δ 8.59 (br.s, 1H), 7.73 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 6.8-7.0 (m, 3H), 6.58 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 6.42 (dd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 8.7 Hz), 4.42 (d, 1H J= 9.7 Hz), 3.97 (d, 1H J= 9.7 Hz), 3.71 (d, 1H, J= 14 Hz), 3.54 (d, 1H, J= 14 Hz), 2.52 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (m, 4H), 1.51 (s, 3H).

Ejemplo 32

N-(4-Hidroxido-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi] fenil) acetamida trifluoroacetato

El compuesto del título se preparó a partir de espiro[1,3-benzodioxol-2,4'piperidina] (E.K. Moltzen, J. Perrengaard, E. Meler, J. Med. Chem. 1995, 38 (11), 2009-2007)

(38 mg, 0.2 mmol) como describe el ejemplo 30. Rendimiento 6.87mg, 0.15 mmol, 74%.

APCI-MS: m/z 415 [MH⁺].

¹H-NMR (400 MHz, acetona-d₆): δ 7.90 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 6.7 (s, 4H), 6.53 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 6.75 (dd, 1H, J= 2.6 Hz, J= 8.7 Hz), 4.56 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (m, 4H).

Ejemplo 33

N-(4-Hidroxi-2-[[[(2S)-2-hidróxi-2-metil-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi] fenil) acetamida trifluoroacetato

El compuesto del título se preparó a partir de espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina] (38 mg, 0.2 mmol), como se describe en el ejemplo 9. Rendimiento 88 mg, 0.16 mmol, 81%.

160

PCI-MS: m/z 429 $[MH^+]$

^1H -NMR (400 MHz, acetona- d_6): δ 7.68 (d, 1H, $J=8.7$ Hz), 6.86 (s, 4H), 6.60 (d, 1H, $J=2.65$ Hz), 6.43 (dd, 1H, $J=2.6$ Hz, $J=8.7$ Hz), 4.06 (d, 1H, $J=9.7$ Hz), 3.98 (d, 1H, $J=9.7$ Hz), 4.03 (d, 1H, $J=9.7$ Hz), 3.77 (d, 1H, $J=13.6$ Hz), 3.60 (d, 1H, $J=13.6$ Hz), 2.51 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.08 (m, 4H), 1.52 (s, 3H).

Compuesto Intermedio: 5-Cloro-3H-espiro[2benzofurano-1,4'-piperidina]

Paso I:

1'-Bencil-5-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona.

A una solución de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (2.35 g., 10.0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (15 mL.) gradualmente se adicionó una solución 1.6 M en hexano, de *n*-butil-litio (20 mL), 32.0 mmol) a -78°C bajo nitrógeno. Una vez concluida la adición, se continuó agitando la mezcla de reacción a -78°C durante tres horas. Luego, gradualmente se añadió una solución de 1-bencilpiperidina-4-ona (3.78 g, 20.0 mmol) en THF (10 mL) a la mezcla de reacción, a -78°C . Una vez concluida la adición, se elevó la temperatura de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió a una mezcla de agua (60 mL) y dietil éter (60 mL), se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con dietil éter (2 x 20 mL). La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 6M (HCl) a pH 2 y se lleva a ebullición durante una hora, luego se enfrió a 0°C , el pH se ajustó a 10.0

por medio de la adición de hidróxido de sodio acuoso (NaOH) (6M) y se extrajo rápidamente con triclorometano (CHCl_3). Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio (Na_2S_4), luego se filtró y se concentró al vacío para llegar al compuesto del subtítulo (1.22 g) y este resultó suficientemente puro para el siguiente paso.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85 (m, 1H); 7.65 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H); 7.41-7.26-1.69 (m-2H).

APCI-MS: m/z 328 [MH^+]

Paso II:

1'-Bencil-5-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una solución de 1'-bencil-5-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-3-ona (1.1 g, 3.35 mmol) en THF (12 mL) se le adicionó, gradualmente, una solución de complejo de borano 1 M en THF (7 mL, 7.0 mmol) a 0°C . Una vez culminada la adición, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min., posteriormente se sometió a reflujo durante toda la noche, se enfrió a 0°C y HCl acuoso 6 M (3.5 mL) se adicionó gradualmente. Se mantuvo la mezcla de reacción en reflujo durante cinco horas, se enfrió a 0°C , se ajustó el pH a 10 por medio de la adición de NaOH (6M) acuoso y se extrajo la totalidad con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de sodio (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo a través de cromatografía instantánea en silica gel (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener el compuesto del subtítulo (1.0 g).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.40-7.06 (m, 8H); 5.03 (s, 2H); 3.60 (s, 2H), 2.87 (m, 2H); 2.45 (m, 2H); 1.95 (m, 2H); 1.80 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 314 [MH⁺]

Paso III:

5-Cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]

A una solución de 1'-bencilo-5-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (950 mg, 3.02 mmol) en diclorometano (CH₂Cl₂) (6 mL), se adicionó gradualmente a 0° C, cloroformato de cloroetilo (560.6 mg, 3.92 mmol). Una vez concluida la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 25 minutos a 0° C. Se removieron los volátiles al vacío, se disolvió el residuo en metanol (6 mL) y se mantuvo en reflujo durante 40 minutos. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-5% de metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del título (300 mg) y se recuperó 1'-bencil-5-cloro-3H-espiro [2-benzofurano-1,4'-piperidina] (320 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.28-7.24 (m, 2H); 7.18-7.13 (m, 1H); 5.00 (s, 2H), 2.95 (m, 4H); 1.90-1.77 (m, 2H); 1.72-1.63 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 224 [MH⁺]

Compuesto Intermedio: 5-Fluor-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

Paso I:

1'-Bencil-5-fluor-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

A una suspensión en agitación de tiras de magnesio (763 mg) en dietil éter (7 mL) se adicionó un cristal de yodo, seguido de 0.4 mL de 2-(bromometil)-1,4 difluorobenceno bajo nitrógeno. La reacción se inició con una pistola térmica de alta intensidad, luego se adicionó 2-(bromometilo-1,4-difluorobenceno (5.0 g, 24.25 mmol) en dietil éter (7 mL) a una proporción tal que se mantuvo un reflujo suave. Una vez concluida la adición, se mantuvo la mezcla de reacción en

agitación y en reflujo por 100 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadió, en forma de gotas, con agitación vigorosa, una solución de 1-bencilpiperidina-4-ona (4.57 g, 24.25 mmol) en dietil éter (12 mL). Una vez concluida la adición, se formó un tortal blanca que se dejó toda la noche a temperatura ambiente. Se hidrolizó la torta mediante un tratamiento con una solución de cloruro de amonio acuoso (NH_4Cl), se extrajo con dietil éter. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), se filtró, se concentró. Luego el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-1% de metanol en diclorometano, 0.1% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto intermedio 1-bencil-4-(2,5-difluorobencil) piperidina-4-ol (2.74 g) con un gran contenido de impurezas. A una suspensión de hidruro de sodio (NaH) (55%, 1.12 g, 26.0 mmol) en tolueno (10 mL) se adicionó gradualmente una solución de 1-bencil-4-(2.5 difluorobencil)piperidina-4-ol en tolueno (15 mL). Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se conservó en agitación a 110°C (en un baño de aceite precalentado), y luego de 5 minutos se adicionó dimetil formamida (9 mL) y la agitación continuó en reflujo durante dos horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. Luego se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-1.5% de metanol en diclorometano, 0.1% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (190 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.39-7.26 (m, 5H); 6.88-6.76 (m, 2H); 6.67 (dd, $J=4.2, 8.7$ Hz, 1H); 3.59 (s, 2H); 2.99 (s, 2H); 2.68-2.47 (m, 4H); 2.03-1.94 (m, 2H); 1.86 -1.76 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 298 [MH⁺]

164

Paso II:

5-Fluor-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]

Se adicionó cloroformato de etilo (65.6 mg, 0.604 mmol) a una solución de 1'-bencil-5-flúor-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (150 mg, 0.504 mmol) en tolueno (2 mL) y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó mediante adición de tolueno, se lavó sucesivamente con hidrógenocarbonato de sodio acuoso (NaHCO₃) y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en etanol (3.5 mL), se añadió hidróxido de potasio acuoso (KOH) (800 mg KOH en 0.8 mL de agua) y la mezcla de reacción se conservó en agitación en reflujo durante toda la noche, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó muy bien la capa orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Luego se purificó el residuo por medio de HPLC (10% acetonitrilo (CH₃CN)-55% CH₃CN en agua con un contenido de 0.1% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del título (49 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 6.92-6.87 (m, 1H); 6.81-6.75 (m, 1H); 6.64 (dd, *J*=4.2, 8.7 Hz, 1H); 3.08-2.98 (m, 4H); 2.89-2.81 (m, 2H); 1.92-1.83 (m, 2H); 1.78-1.71 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 208 [MH⁺]

Compuesto Intermedio: 5-Cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]

Paso I:

1-Bencil-3-(5-cloro-2-fluorobencil)pirrolidina-3-ol

A una suspensión en agitación de una tira de magnesio (1.39 g, 57.06 mmol) en dietil éter (10 mL) se adicionó un cristal de yodo, seguido de 0.5 mL de 2-(bromometil)-4-cloro-1-fluorobenceno bajo nitrógeno.

La reacción se inició con una pistola térmica de alta intensidad, luego se adicionó 2-(bromometil-4-cloro-1- fluorobenceno (12.75 g, 57.06 mmol) en dietil éter a una velocidad tal que se mantuvo un reflujo suave. Una vez concluida la adición, se mantuvo la mezcla de reacción en agitación en reflujo por 3.5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se añadió, en forma de gotas, con agitación vigorosa, una solución de 1-bencilpirrolidina-3-ona (100 g, 57.06 mmol) en dietil éter (20 mL). Una vez concluida la adición, la mezcla de reacción se dejó toda la noche a temperatura ambiente. Esta mezcla de reacción fue tratada con una solución de cloruro de amonio acuoso (NH_4Cl) y extraída con dietil éter. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4), luego se filtró, se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-2% de metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (650 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.39-7.23 (m, 6H); 7.21-7.15 (m, 1H); 6.98 (t, $J=9.0$ Hz, 1H); 3.68 (d, $J=13.0$ Hz, 1H); 3.63 (d, $J=13.0$ Hz, 1H); 3.01-2.89 (m, 3H); 2.65 (d $J=9.5$ Hz, 1H); 2.42 -2.34 (m, 2H); 2.07-1.98 (m, 1H); 1.88-1.75 (m, 1H); 1.64 (br.s, 1H)

APCI-MS: m/z 320 [MH^+]

Paso II:

1'-Bencil-5-cloro-3H-espiro[1-benzofuran-2,3'-pirrolidina]

A una suspensión de hidruro de sodio (NaH) (55%, 612 mg, 14.0 mmol) en tolueno (10 mL) se adicionó una solución de 1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorobencilo) pirrolidina-3-ol (1.3 g, 4.06 mmol) en tolueno (20 mL) y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación en reflujo, después de 5 minutos se adicionó dimetilformamida (10 mL) y la mezcla de reacción fue sometida a reflujo durante 90 minutos, enfriada a temperatura ambiente, luego se añadió agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y, el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-1.5% de metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del subtítulo (560 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.39-7.24 (m, 5H); 7.10 (s, 1H); 7.06 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.68 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 3.73 (d, *J*=13.0 Hz, 1H); 3.70 (d, *J*=13.0 Hz, 1H); 3.24 (d, *J*=16.0 Hz, 1H); 3.20 (d, *J*=16.0 Hz, 1H); 2.99 (d, *J*=10.4 Hz, 1H); 2.95-2.88 (m, 1H); 2.74-2.64 (m, 2H); 2.43-2.34 (m, 1H); 2.11-2.02 (m, 1H)

APCI-MS: *m/z* 300 [MH⁺]

Paso III:

5-Cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]

El procedimiento experimental es el mismo que se describe arriba para el correspondiente derivado de piperidina utilizando 1'-Bencil-5-cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina] (555 mg, 1.85 mmol), cloroformato de etilo (261 mg, 2.4 mmol), tolueno (5 mL), hidróxido de potasio (KOH) (3.0 g), agua (3 mL) y etanol (6 mL) para obtener el compuesto del título (240 mg), después de la cromatografía instantánea en silica gel (0-2% de metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.13 (s, 1H); 7.08 (dd, $J=2.3$, 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 3.32-3.16 (m, 4H); 3.07 (ddd, $J=4.8$, 9.1, 11.2 Hz, 1H); 2.80 (d $J=12.3$ Hz, 1H); 2.33 -2.24 (m, 1H); 1.93 (ddd, $J=7.3$, 9.1, 13.7 Hz, 1H).

APCI-MS: m/z 210 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 34

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi)propilo)oxi) -4- hidroxi)fenil) acetamida

Se mantuvo en agitación a 80° C, durante toda la noche, una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (29.3 mg, 0.131 mmol) y 4-(acetilamino)-3-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil] fenil acetato (35 mg, 0.131 mmol) en etanol (1.5 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (acetonitrilo (CH_3CN) 10-55% en agua, 0.1% ácido trifluoroacético, CF_3COOH) para obtener el compuesto del título (35 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.36 (m, 3H); 7.21 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 6.50 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); 6.40 (dd, $J=2.4$, 8.7 Hz, 1H); 5.10 (s, 2H); 4.48 (m, 1H); 4.05 (d, $J=4.6$ Hz, 2H); 3.78-3.63 (m, 2H); 3.56-3.35 (m, 4H); 2.40-2.21 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.08-1.95 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 447 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 35

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi)propil)oxi) fenil) acetamida

Se mantuvo en agitación a 80° C, durante la noche, una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (35 mg, 0.156 mmol) y N-(2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil] fenil) acetamida (32.3 mg, 0.156 mmol) en etanol (1.5 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de

cromatografía instantánea en silica gel (0-1% de metanol en diclorometano, 0.1% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del título (45 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.99 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H); 7.29-7.25 (m, 2H); 7.18 (d, $J=7.8$ Hz, 1H); 7.12-7.01 (m, 2H); 6.96-6.91 (m, 1H); 5.00 (s, 2H); 4.25 (m, 1H); 4.13 (dd, $J=3.2, 9.9$ Hz, 1H); 3.99 (dd, $J=6.4, 9.9$ Hz, 1H); 3.00-2.89 (m, 2H); 2.67- 2.50 (m, 4); 2.20 (s, 3H); 2.08-1.96 (m, 2H); 1.73 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 431 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 36

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-hidroxi-*N*- metilbenzamida

Paso I:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-[(4-metoxibencillo) oxil]-*N*-metilbenzamida

Se mantuvo en agitación durante toda la noche, a 80° C, una mezcla de 5-cloro-3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (26 mg, 0.116 mmol) y 4-[(4-metoxibencil)oxil]-*N*-metil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil] benzamida (40 mg, 0.116 mmol) en etanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-1% de metanol en diclorometano, 0.1% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (50mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 78.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 8.14 (m, 1H); 7.37 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.22 (s, 1H); 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.97-6.92 (m, 2H); 6.71 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H); 6.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 5.08 (s, 2H); 5.05 (s,

2H); 4.25-4.15 (m, 2H); 3.85 (s, 3H); 3.00 (m, 4H); 2.88-2.75 (m, 2H); 2.66-2.46 (m, 3H); 2.06-1.90 (m, 2H); 1.82 (d, $J=12.9$ Hz, 2H).

APCI-MS: m/z 567 $[MH^+]$

Paso II

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidróxi-*N*-metilbenzamida

La 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]-*N*-metilbenzamida (45 mg. 0.079 mmol) se trató con 10% ácido trifluoroacético (CF_3COOH) en diclorometano (CH_2Cl_2) (3 mL) durante 25 minutos a temperatura ambiente. mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (10-45% acetonitrilo (CH_3CN) en agua, 0.1% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del título (17 mg).

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.82 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 7.30-7.25 (m, 2H); 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H); 6.55 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); 6.48 (dd, $J=2.2, 8.7$ Hz, 1H); 5.05 (s, 2H); 4.26-4.19 (m, 2H); 4.09-4.04 (m, 1H); 2.98-2.87 (m, 5H); 2.64-2.50 (m, 4H); 2.09-1.97 (m, 2H); 1.73 (d, $J=13.2$ Hz, 2H).

Ejemplo 37

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metoxi]propil]oxi]-*N*-ciclopropil-4-hidroxibenzamida

Paso I:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metil]propil]oxi]-*N*-ciclopropil-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida.

Se agitó, durante 6 horas a 80°C, una mezcla de 5-Cloro-3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (40 mg, 0.178 mmol) y *N*-ciclopropil-4-[(4-

metoxibencil)oxi]-2-[[[(2S)-2-metiloxiran-2-il]metoxil]benzamida (68 mg, 0.178 mmol) en etanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en silica gel (0-0.9% de metanol en diclorometano, 0.1% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (45mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (br.s, 1H); 7.99 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 7.38 (d, $J=8.7$ Hz, 2H); 7.27 (m, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); 6.92 (m, 2H); 6.70 (dd, $J=2.3, 8.8$ Hz, 1H); 6.50 (d, $J=2.3$ Hz, 1H); 5.03 (s, 2H); 5.01 (s, 2H); 3.86 (s, 2H); 2.85 (s, 3H); 3.05 (m, 1H); 2.91-2.80 (m, 3H); 2.75 (m, 1H); 2.67 (d, $J=13.9$ Hz, 1H); 2.50 (d, $J=13.9$ Hz, 1H); 1.95 (m, 2H); 1.75 (m, 2H); 1.30 (s, 3H); 0.83 (m, 2H); 0.62 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 607 $[\text{MH}^+]$

Paso II:

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-*N*-ciclopropil-4-hidroxi]benzamida

Se trató 2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-*N*-ciclopropil-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida (40 mg, 0.065 mmol) con ácido trifluoroacético al 10% (CF_3COOH) (3mL) durante 25 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (10-55% acetonitrilo (CH_3CN) en agua, 0.1% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del título (30 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H); 7.25 (m, 2H); 7.16 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); 6.45 (m, 2H); 5.00 (s, 2H); 5.00 (s, 2H); 4.11 (d, $J=9.0$ Hz, 1H);

3.93 (d, $J=9.0$ Hz, 1H); 2.93 (m, 1H); 2.88 (m, 2H); 2.74-2.49 (m, 4H); 1.99 (m, 2H); 1.62 (m, 2H); 1.31 (s, 3H); 0.79 (m, 2H); 0.65 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 487 $[MH^+]$

Ejemplo 38

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-hidroxi-*N*-(2-hidroxietyl)benzamida

Paso I:

Metil-4-[(4-metoxibencil)oxil]-2- [(2S)-oxiran-2-ilmetoxil] benzoato

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de 2-(S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencensulfonato (518 mg, 2.0 mmol), metil-2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxil]benzoato (576.6 mg, 2.0 mmol) y carbonato de cesio (Cs_2CO_3) (812.5 mg, 2.5 mmol) en metil formamida (10 mL). La mezcla de reacción fue dividida en acetato de etilo y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio Na_2SO_4 , se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-30% acetato de etilo en eter de petróleo) para llegar al compuesto del subtitulo (600 mg).

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 7.39-7.34 (m, 2H); 6.97-6.92 (m, 2H); 6.61 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1H); 6.59 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); 5.04 (s, 2H); 4.31 (dd, $J=2.9, 11.1$ Hz, 1H); 4.07 (dd, $J=4.8, 11.1$ Hz, 1H); 3.88 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.40 (m, 1H); 2.92 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 345 $[MH^+]$

Paso II:

Metil-2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-[(4-metoxibencil)oxil]benzoato

Se agitó, durante la noche, a 80°C, una mezcla de 5-Cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (150 mg, 0.67 mmol) y metil-4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[[2*S*]-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (230.5 mg, 0.67 mmol) en etanol (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano) para obtener el compuesto del subtítulo (370 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.87 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.12 (m, 1H); 7.07 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H); 6.98-6.93 (m, 2H); 6.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 6.63 (d, *J*=2.2 Hz, 1H); 6.60 (s, 1H); 5.06 (s, 2H); 4.19 (m, 2H); 4.03 (m, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.00 (s, 2H); 2.80 (m, 1H); 2.73-2.58 (m, 5H); 2.00 (m, 2H); 1.82 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 568 [MH⁺]

Paso III:

2-[[2*S*]-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-*N*-[(2-hidroxietyl)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida

Se sometió a reflujo durante 72 horas una mezcla de metil 2- [[2*S*]-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (60 mg, 0.105 mmol) y 2-aminoetanol (0.256 mL, 4.2 mmol) en metanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del subtítulo (30mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.49 (t, *J*=5.4 Hz, 1H); 8.17 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); 7.40-7.35 (m, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.09 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H); 6.98-6.93 (m, 2H); 6.72 (dd, *J*=2.2, 8.8 Hz, 1H); 6.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 6.55 (d, *J*=2.2 Hz, 1H);

5.06 (s, 2H); 4.21 (m, 2H); 3.94 (dd, $J=7.2, 10.1$ Hz, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.83 (d, $J=4.8$ Hz, 2H); 3.70 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.91-2.76 (m, 2H); 2.68-2.53 (m, 4H); 2.00 (m, 2H); 1.80 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 597 $[MH^+]$

Paso IV:

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxido-*N*-(2-hidroxietil)benzamida

Se trató 2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-*N*-(2-hidroxietil)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida (27 mg, 0.045 mmol) con 10% ácido trifluoroacético (CF_3COOH) en diclorometano (CH_2Cl_2) (3 mL) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con sílica gel (0-4% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del título (16mg).

^1H -NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.85 (d, $J=8.6$ Hz, 1H); 7.13

(m, 1H); 7.19 (dd, $J=2.4, 8.5$ Hz, 1H); 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); 6.49 (dd, $J=2.2, 8.6$ Hz, 1H); 4.27-4.17 (m, 2H); 4.06 (dd, $J=5.9, 9.4$ Hz, 1H); 3.73 (t, $J=5.6$ Hz, 2H); 3.53 (m, 2H); 3.00 (s, 2H); 2.70 (m, 4H); 2.62 (d, $J=6.4$ Hz, 2H); 1.95 (m, 2H); 1.84 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 477 $[MH^+]$

Ejemplo 39

***N*-(2-Aminoetil)-2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxi-benzamida**

Paso I:

***N*-(2-Aminoetil)-2-[[*(2S)*-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil] xil]-4- [(4-metoxibencil)oxi]benzamida**

Se agitó a temperatura ambiente durante una hora, una mezcla de ácido 2-[[*(2S)*-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi benzoico (50 mg, 0.084 mmol) y *N,N*-carbonildiimidazol (14 mg, 0.084 mmol) en dimetil formamida (3 mL). Luego se añadió etilendiamina (11 mg, 0.168 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue dividida en acetato de etilo y agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, Na₂SO₄, se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del subtítulo (22 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.93 (d, *J*=8.9 Hz, 1H); 7.45 (m, 2H); 7.12 (s, 1H); 7.04 (dd, *J*=2.3,8.6 Hz, 1H); 6.95-6.90 (m, 2H); 6.73 (s, 1H); 6.70 (d, *J*=2.2 Hz, 1H); 6.64 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H); 5.08 (s, 2H); 4.27 (dd, *J*=2.7,9.7 Hz, 1H); 4.23-4.15 (m, 1H); 4.05 (dd, *J*=6.6, 9.8 Hz, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.48 (t, *J*=5.9 Hz, 2H); 2.96 (s, 2H); 2.86 (t, *J*=6.1 Hz, 1H); 2.68 (m, 4H); 2.56 (d, *J*=6.4 Hz, 1H); 1.90 (m, 2H); 1.80 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 596 [MH⁺]

Paso II:

***N*-(2-Aminoetil)-2-[[*(2S)*-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidróxibenzamida**

Se trató la mezcla *N*-(2-Aminoetil)-2-[[*(2S)*-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-

1-metoxibencil)oxi]benzamida (22 mg, 0.037 mmol) con 10% ácido trifluoroacético (CF₃COOH) en diclorometano (2 mL) durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (10-60% acetonitrilo (CH₃CN) en agua, 0.1% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del título (8 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.83 (d, *J*=8.6 Hz, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H); 6.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 6.50 (d, *J*=2.1 Hz, 1H); 6.47 (dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H); 4.27-4.19 (m, 2H); 4.04 (m, 1H); 3.50 (t, *J*=6.0 Hz, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.90 (t, *J*=6.0 Hz, 1H); 2.69 (m, 4H); 2.60 (d, *J*=6.2 Hz, 1H); 1.94 (m, 2H); 1.84 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 476 [MH⁺]

Ejemplo 40

2-[(2*S*)-3-(5-Fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propilo]oxi]-4-hidroxi-*N*-metilbenzamida

Paso I:

2-[(2*S*)-3-(5-Fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]-*N*-metilbenzamida

Se agitó a 80° C, durante la noche, una mezcla de 5-Fluor-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (20 mg, 0.096 mmol) y 4-[(4-metoxibencil)oxi]-*N*-metilo-2-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetóxi]benzamida (34.3 mg, 0.099 mmol) en etanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con sílica gel (0-0.8% metanol en diclorometano, 0.1% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del subtítulo (36 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.16 (d, *J*=8.7 Hz, 1H); 8.10 (m, 1H); 7.36 (m, 2H); 6.96-6.91 (m, 2H); 6.89-6.77 (m, 2H); 7.72-6.64 (m, 2H); 6.54 (d, *J*=2.3 Hz, 1H); 5.00 (s, 2H); 4.20-4.10 (m, 2H); 3.96 (dd, *J*=5.4, 9.4 Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.01 (s, 3H); 3.00 (s, 2H); 2.90 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.64-2.50 (m, 4H); 2.00 (m, 2H); 1.83 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 551 [MH⁺]

Paso II:

2-[[[(2S)-3-(5-Fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi-*N*-metilbenzamida

Se trató, durante 20 minutos, a temperatura ambiente 2- [[[(2S)-3-(5-Fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]-*N*-metilbenzamida (32 mg, 0.058 mmol) con 10% ácido trifluoroacético (CF₃COOH) en diclorometano (2.5 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (10-50% acetonitrilo (CH₃CN) en agua, 0.1% hidróxido de amonio, (NH₄OH) para llegar al compuesto del título (11 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.82 (d, *J*=8.6 Hz, 1H); 6.50 (dd, *J*=2.7, 8.1 Hz, 1H); 6.81-6.74 (m, 1H); 6.62 (dd, *J*=4.2, 8.7 Hz, 1H); 6.52 (d, *J*=2.2 Hz, 1H); 6.48 (dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H); 4.24-4.17 (m, 2H); 4.08-4.02 (m, 1H); 3.01 (s, 2H); 2.92 (s, 3H); 2.77-2.63 (m, 4H); 2.60 (d, *J*=6.2 Hz, 1H); 1.94 (m, 2H); 1.84 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 431 [MH⁺]

Ejemplo 41

***N*-(2-[[[(2S)-3-(5-Fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi-fenil)acetamida.**

Se mantuvo en agitación a 80°C, durante el fin de semana, una mezcla de 5-Fluor-3*H*[espiro 1-benzofurano-2,4'-piperidina] (20 mg, 0.096 mmol) y 4-(acetilamino)-3-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetóxi]denil acetato (25.5 mg, 0.096 mmol) en etanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (10-35% acetonitrilo (CH₃CN) en agua, 0.1% hidróxido de amonio, (NH₄OH) para obtener el compuesto del título (14mg).

¹H-NMR (CD₃OD) 400 MHz: δ 7.57 (d, *J*=8.7 Hz, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.81-6.74 (m, 1H); 6.63 (dd, *J*=4.2, 8.7 Hz, 1H); 6.48 (d, *J*=2.5 Hz, 1H); (dd, *J*=2.6, 8.7 Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 4.05 (dd, *J*=3.4, 9.8 Hz, 1H); 3.93 (dd, *J*=6.2, 9.8 Hz, 1H); 3.01 (s, 2H); 2.70 (m, 4H); 2.61 (t, *J*=7.0 Hz, 2H); 2.14 (s, 3H); 1.96 (m, 2H); 1.85 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 431 [MH⁺]

Ejemplo 42

***N*-(2-([(2*S*)-3-(5-Fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)fenil)acetamida.**

Se mantuvo en agitación a 80°C, durante la noche, una mezcla de 5-Fluor-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (8 mg., 0.038 mmol) y *N*-(2-[(2*S*)-oxiran-2-imetóxi]fenil)acetamida (8mg, 0.038 mmol) en etanol (1.5 mL.). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (10-70% acetonitrilo (CH₃CN) en agua, 0.1% hidróxido de amonio, (NH₄OH) para obtener el compuesto del título (11mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.99 (d, *J*=5.8 Hz, 1H); 7.08 (m, 1H); 7.03 (m, 1H); 6.94 (m, 1H); 6.90 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 6.63 (dd, *J*= 4.2, 8.8 Hz, 1H); 4.19 (m, 1H); 4.12 (dd, *J*=3.2, 9.9 Hz, 1H); 3.98 (dd, *J*=6.4, 9.9 Hz,

147
178
1H); 3.05 (s, 2H); 2.70 (m, 4H); 2.62 (m, 2H); 2.19 (s, 3H); 1.94 (m, 2H); 1.85 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 415 [MH⁺]

Ejemplo 43

***N*-[2-(((2S)-3[(2S)-5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxi)propil]oxi)fenil]acetamida.**

Se mantuvo en agitación, durante la noche a 80°C, una mezcla de 5-cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina] (34.5 mg, 0.167 mmol) y *N*-[2-((2S)-oxiran-2-ilmetóxi)fenil]acetamida (35 mg, 0.167 mmol) en etanol (1.5 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1% metanol (CH₃OH) en diclorometano (CH₂Cl₂), 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para llegar a una mezcla de dos isómeros (55mg). Esta mezcla se sometió a HPLC quiral para obtener el compuesto del título (17mg) y otro isómero (14 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.99 (dd *J*=1.4, 8.0 Hz, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.11-7.01 (m, 3H); 6.93 (m, 1H); 6.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 4.18-4.11 (m, 2H); 3.99 (dd, *J*=7.0, 10.6 Hz, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.11 (d, *J*=10.8 Hz, 1H); 3.00 (m, 1H); 2.86-2.69 (m, 1H); 2.86-2.69 (m, 4H); 2.33-2.25 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 2.13-2.05 (m, 1H).

APCI-MS: m/z 417 [MH⁺]

Ejemplo 44

***N*-[2-(((2S)-3[(2R)-5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxi)propil]oxi)fenil]acetamida.**

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.99 (dd, *J*=1.4, 8.0 Hz, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.11-7.01 (m, 3H); 6.93 (m, 1H); 6.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 4.18-4.11 (m, 2H); 3.99 (dd,

$J=7.0, 10.6$ Hz, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.11 (d, $J=10.8$ Hz, 1H); 3.00 (m, 1H); 2.86-2.69 (m, 4H); 2.33-2.25 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 2.13-2.05 (m, 1H)

APCI-MS: m/z 417 $[MH^+]$

Ejemplo 45

***N*-[2-(((2*S*)-3-((2*S*)-5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil)oxi)-4-metoxifenil]acetamida**

Se mantuvo en agitación a 80° C, durante la noche, una mezcla de 5-Cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina] (60 mg, 0.286 mmol) y *N*-[4-metóxi-2-((2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi)fenil]acetamida (68 mg, 0.286 mmol) en etanol (2 mL).

Se removieron los volátiles al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1% Metanol (CH₃OH) en diclorometano (CH₂Cl₂), 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para llegar a una mezcla de dos isómeros y ésta se sometió a HPLC quiral para obtener el compuesto del título (35 mg) y al otro isómero (35 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd, $J=2.2, 8.4$ Hz, 1H); 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.60 (d, $J=2.5$ Hz, 1H); 6.49 (dd, $J=2.6, 8.8$ Hz, 1H); 4.15-4.06 (m, 2H); 3.96 (dd, $J=6.2, 9.8$ Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.11 (dd, $J=10.7, 15.9$ Hz, 1H); 2.99 (m, 1H); 2.85-2.64 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.08 (1m, 1H);

APCI-MS: m/z 447 $[MH^+]$

Ejemplo 46

***N*-[2-(((2*S*)-3-((2*R*)-5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil)oxi)-4-metoxifenil]acetamida**

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.04 (dd, $J=2.2, 8.4$ Hz, 1H); 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.60 (d, $J=2.5$ Hz, 1H); 6.49 (dd,

$J=2.6, 8.8$ Hz, 1H); 4.15–4.06 (m, 2H); 3.96 (dd, $J=6.2, 9.8$ Hz, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.25 (m, 2H); 3.11 (dd, $J=10.7, 15.9$ Hz, 1H); 2.99 (m, 1H); 2.85–2.64 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.08 (m, 1H)

APCI-MS: m/z 447 $[MH^+]$

Ejemplo 47

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxi-*N*- metilbenzamida

Paso I.

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'- pirrolidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-[(4-metoxibencil)oxi]-*N*- metilbenzamida

Se mantuvo en agitación a 80° C, durante la noche, una mezcla de 5-cloro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina] (80 mg, 0.381 mmol) y 4-[4-metóxibencil)oxi]-*N*-metil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida (130.8 mg, 0.381 mmol) en etanol (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano 0.2% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (165 mg).

^1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H); 8.04 (m, 1H); 7.36 (m, 2H); 7.13 (br,s, 1H); 7.09 (m, 1H); 6.93 (m, 2H); 6.72–6.66 (m, 2H); 6.54 (d, $J=2.2$ Hz, 1H); 5.05 (s, 2H); 4.17 (dd, $J=3.2, 9.5$ Hz, 1H); 4.09 (m, 1H); 3.98 (dd, $J=5.7, 9.5$ Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.30–2.83 (m, 9H); 2.72 (m, 1H); 2.60 (dd, $J=3.4, 12.1$ Hz, 1H); 2.34 (m, 2H); 2.08 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 553 $[MH^+]$

Paso II:

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi}-4-hidroxi-N- metilbenzamida

2-[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi}-4-[(4-metoxibencil)oxi]-N- metilbenzamida (160 mg, 0.289 mmol) se trató durante 25 minutos, a temperatura ambiente, con 10% ácido trifluoroacético (CF₃COOH) en diclorometano (CH₂ Cl₂). Se removieron los volátiles al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol (CH₃OH) en diclorometano (CH₂ Cl₂), 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del título (80 mg).

APCI-MS: m/z 433 [MH⁺].

Ejemplo 48

Acido2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi}-4-hidróxibenzóico (trifluoroacetato)

Paso I:

Acido2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi}-4-[(4-metoxibencil]benzóico.

A una solución de metil 2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoato (150 mg, 0.264 mmol) en etanol (2 mL), se adicionó una solución acuosa de hidróxido de potasio (KOH) (770 mg, KOH en 0.77 mL agua) y se agitó la mezcla de reacción se agitó en reflujo, durante la noche, luego se enfrió a 0° C y se ajustó el pH a 2.0 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso (HCl). Se extrajo el total con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de

sodio, Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del subtítulo (145 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.78 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 7.35 (m, 2H); 7.19 (m, 1H); 7.09 (dd, *J*=2.2, 8.4 Hz, 1H); 6.93 (m, 2H); 6.75-6.65 (m, 3H); 5.09 (s, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.24 (dd, *J*=4.0, 9.3 Hz, 1H); 4.06 (dd, *J*=5.5, 9.3 Hz, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.70-3.53 (m, 2H); 3.51-3.35 (m, 4H); 3.14 (s, 2H); 2.33 (m, 2H); 2.12 (d, *J*=14.8 Hz, 2H);

APCI-MS: *m/z* 554 [MH⁺]

Paso II:

Acido2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidróxibenzóico (trifluoroacetato)

Se trató, el ácido2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibenzilo] benzóico (31 mg, 0.052 mmol) con 10% ácido trifluoroacético (CF₃COOH) en diclorometano (CH₂Cl₂) (2 mL) durante 20 minutos, a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC (10-55% acetonitrilo (CH₃CN) en agua, 0.1% de ácido trifluoroacético (CF₃COOH)) para obtener el compuesto del título (15 mg).

APCI-MS: *m/z* 434 [MH⁺].

Ejemplo 49

3(S)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidróxibenzol)pirrolidin-3-ol

Paso I:

(3S)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzol)pirrolidin-3-ol

Se mantuvo en agitación, a temperatura ambiental durante una hora, una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropilo]oxi]-4-hidróxibenzoico (100 mg, 0.169 mmol) y *N,N*-carbonilodiimidazol (30 mg, 0.186 mmol) en dimetilformamida (3 mL). Luego se adicionó (3S)-pirrolidin-3-ol (76.3 mg, 0.845 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del subtítulo (55 mg.).

APCI-MS: *m/z* 623 [MH⁺]

Paso II:

3(S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropilo]oxi]-4-hidróxibenzoil]pirrolidin-3-ol

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoil]pirrolidin-3-ol (50 mg, 0.08 mmol) con 10% ácido trifluoroacético (CF₃COOH) en diclorometano (CH₂Cl₂) (3 mL) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-4.5% metanol (CH₃OH) en diclorometano (CH₂Cl₂), 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del título (25 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.13 (m, 1H); 7.08 (dd, *J*=2.5, 8.2 Hz, 1H); 7.03 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 6.49 (m, 1H); 6.44 (m, 1H); 4.48 (m, 0.5H); 4.35 (m, 0.5H); 4.10 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 3.96 (dd, *J*=5.6, 9.7 Hz,

1H); 3.67 (m, 1H); 3.62-3.50 (m, 2H); 3.30(m, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.78-2.52 (m, 6H); 2.12-1.77 (m, 6H)

APCI-MS: m/z 503 [MH⁺]

Ejemplo 50

3(R)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'- piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propilo]oxi)-4-hidróxibenzol)pirrolidina-3-ol

Paso I:

(3R)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'- piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propilo]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzol)pirrolidina-3-ol

Se agitó a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de ácido 2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'- piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propilo]oxi)-4-hidróxibenzoico) (60 mg, 0.101 mmol) y *N,N*-carbonildiimidazol (17.5 mg, 0.108 mmol) en dimetilformamida (3 mL). Luego se adicionó (3R)-pirrolidina-3-ol (47 mg, 0.540 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del subtítulo (64 mg.).

APCI-MS: m/z 623 [MH⁺]

Paso II:

3(R)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'- piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propilo]oxi)-4-hidróxibenzol)pirrolidina-3-ol

Se trató, a temperatura ambiente, durante 20 minutos, (3R)-1-{2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropilo]oxi]-4-[(4-metoxibencilo)oxi] benzoi]pírolidin-3-ol (60 mg, 0.096 mmol) con 10% ácido trifluoroacético (CF₃COOH) en diclorometano (CH₂ Cl₂) (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía de instantánea con silica gel (0-5% metanol (CH₃OH) en diclorometano (CH₂ Cl₂), 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para obtener el compuesto del título (8 mg)

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.13 (m, 1H); 7.08 (dd, *J*=2.5, 8.2 Hz, 1H); 7.03 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 6.49 (m, 1H); 6.44 (m, 1H); 4.48 (m, 0.5H); 4.35 (m, 0.5H); 4.10 (m, 1H); 4.03 (m, 1H); 3.96 (dd, *J*=5.6, 9.7 Hz, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.62-3.50 (m, 2H); 3.30 (m, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.78-2.52 (m, 6H); 2.12-1.77 (m, 6H)

APCI-MS: *m/z* 503 [MH⁺]

Ejemplo 51

3-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propilo]oxi]-4-(morfolina-4-il-carbonil)]fenol

Paso I:

(2S)-1-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-[5-[(4-metoxibencilo)oxi]-2-(morfolina-4-il-carbonil)]fenoxi]propano-2-ol

Se agitó a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propilo]oxi]-4-hidróxibenzoico) (100 mg, 0.169 mmol) y *N,N*-carbonildimidazol (35 mg, 0.215 mmol) en dimetilformamida (3 mL). Luego se adicionó la morfolina (250 mg, 2.86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, a

temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (58 mg.).

APCI-MS: m/z 623 $[\text{MH}^+]$

Paso II:

3-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propilo]oxi]-4-(morfolina-4 ilcarbonillo)fenol

Se trató durante 25 minutos, a temperatura ambiente, (2S)-1-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-[5-[(4-metoxibencilo)oxi]-2-(morfolina-4-ilcarbonillo)fenoxi]propano-2-ol (55 mg, 0.088 mmol) con 10% ácido trifluoroacético (CF_3COOH) en diclorometano (CH_2Cl_2) (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol (CH_3OH) en diclorometano (CH_2Cl_2), 0.2% hidróxido de amonio, NH_4OH) para obtener el compuesto del título (24 mg)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.13 (m, 1H); 7.07-7.01 (m, 2H); 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.50 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); 6.45 (dd, $J=2.1, 8.2$ Hz, 1H); 4.15-3.92 (m, 3H); 3.87-3.37 (m, 8H); 3.00 (s, 2H); 2.78-2.49 (m, 6H); 1.94 (m, 3H); 1.83 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 503 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 52

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propilo]oxi]-N-metilbenzamida trifluoroacetato (sal)

Paso I:**2- Hidróxido- *N*-metilbenzamida**

Se adicionó en gotas, una solución de salicilato de metilo (5.16 mL, 40 mmol) en metanol (10 mL) a metilamina acuosa 40% (18,1 mL, 210 mmol) a 0° C. Una vez concluida la adición se continuó la agitación de la mezcla de reacción, a temperatura ambiente, durante toda la noche. Se removieron los volátiles al vacío para llegar al compuesto del subtítulo (5.48 g)

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.70 (dd, *J*=1.5, 7.9 Hz, 1H); 7.38-7.32 (, 2H); 6.90-6.83(m, 2H); 2.85 (s, 3H)

Paso II:***N*-Metilo-2-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida**

Se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche, una mezcla de (2*S*)-oxiran-2-ilmetilo-3nitrobencenosulfonato (388.5 mg, 1.5 mmol), 2-hidróxido-*N*-metilbenzamida (2.26,5 mg, 1.50 mmol) y carbonato de cesio (586 mg, 1.80 mmol) en dimetilo formamida (6 mL).

La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-50% acetato de etilo, en eter de petróleo) para llegar al compuesto del subtítulo (284 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.39 (m, 1H); 7.90 (br.s, 1H); 7.06-6.98 (m, 2H); 6.95-6.89 (m, 1H); 4.38 (dd, *J*=2.5, 11.4 Hz, 1H); 3.98 (dd, *J*=6.0, 11.4 Hz, 1H); 3.40 (m, 1H); 2.97 (t, *J*=5.0 Hz, 1H); 2.81 (dd, *J*=2.7, 4.8 Hz, 1H); 2.21 (s, 3H);

APCI-MS: *m/z* 208 [MH⁺]

Paso III:

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi]propilo]oxi]-N-metilbenzamida trifluoroacetato (sal)

Se agitó, a 80° C, durante la noche, una mezcla de 5-cloro-espiro [1.3-benzodioxol-2,4'-piperidina] (22.5 mg, 0.1 mmol) y *N*-metilo-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida (20.7 mg, 0.1 mmol) en etanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa (eluente: agua/acetonitrilo + 0.1% TFA) para llegar al compuesto del título como un sólido incoloro (28 mg, 51%).

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.94 (dd, *J*=7.7, 1.7 Hz, 1H); 7.46 (td, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H); 7.15 (d, *J*=8.3 Hz, 1H); 7.07 (t, *J*=7.5 Hz, 1H); 6.93-6.86 (m, 3H); 4.73 (m, 1H); 4.27 (m, 2H); 3.71 (dd, *J*=13.4, 2.9 Hz, 2H); 3.58 (dd, *J*=13.4, 9.5 Hz, 2H); 2.92 (s, 2H); 2.55 (br.s, 4H); 2.08 (m, 2H, cubierto con la señal de solvente).

APCI-MS: *m/z* 433 [MH⁺]

Ejemplo 53

N-(2-[[[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi]propilo]oxi]fenilo)acetamida trifluoroacetato (sal)

Se agitó a 80° C, durante la noche, una mezcla de 6-cloro-3,4-dihidro-espiro[cromeno-2,4'-piperidina] (23.8 mg, 0.1 mmol) y *N*-(2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenilo)acetamida (20.7 mg, 0.1 mmol) en etanol (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio del HPLC preparativa (eluente: [agua/acetonitrilo + 0.1% TFA]) para llegar al compuesto del título como un sólido incoloro (40 mg, 71%).

¹H-NMR (acetone-d₆, 400 MHz): δ 8.74 (br.s, 1H); 8.29 (d, *J*=7.5 Hz, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.11 (d, *J*=8.8 Hz, 1H); 6.99 (d, *J*=3.8 Hz, 2H); 6.97-6.85 (m, 2H); 4.54

(m, 1H); 4.11 (m, 2H); 3.81-3.43 (m, 6H); 2.88 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); 2.24-2.09 (m, 2H); 2.13 (s, 3H); 2.08 (m, 2H, cubierto con la señal de solvente); 1.95 (t, $J=6.8$ Hz, 2H);

APCI-MS: m/z 445 $[MH^+]$

Ejemplo 54

***N*-(2-([(2*S*)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propilo]oxi)-4-fluorofenilo)acetamida trifluoroacetato (sal)**

Se prepara como se describe en el ejemplo 53 utilizando *N*-(4-fluor-2-([(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]fenilo)acetamida

^1H -NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 8.69 (br.s, 1H); 8.24 (m, 1H); 7.15 (s, 1H); 7.11 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.69 (td, $J=8.7, 2.8$ Hz, 1H); 4.55 (m, 1H); 4.13 (m, 2H); 3.80-3.44 (m, 6H); 2.88 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); 2.29-2.05 (m, 4H, cubierta con la señal de solvente), 2.12 (s, 3H); 1.95 (t, $J=6.6$ Hz, 1H)

APCI-MS: m/z 463 $[MH^+]$

Ejemplo 55

***2*-(([(2*S*)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propilo]oxi)-*N*-metilobenzamida trifluoroacetato (sal)**

Se prepara como se describe en el ejemplo 53 utilizando *N*-metilo-2-([(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi]benzamida

^1H -NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 8.08 (br. s, 1H); 7.96 (dd, $J=7.7, 1.5$ Hz, 1H); 7.44 (ddd, $J=8.3, 7.3, 1.8$ Hz, 1H); 7.15 – 7.05 (m, 4H); 6.86 (d, $J=8.7$ Hz, 1H); 4.70 (m, 1H); 4.24 (m, 2H); 3.77 (m, 2H); 3.60 – 3.45 (m, 4H); 2.91 (d, $J=4.4$ Hz, 3H); 2.87 (t $J=6.9$ Hz, 2H); 2.24 (td, $J=14.5, 4.3$ Hz, 2H); 2.11 – 2.05 (m, 2H); cubierto con la señal de solvente); 1.92 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 445 $[MH^+]$

Ejemplo 56

N-(2-[[[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi(propilo)oxi]-4-hidroxifenilo]acetamida trifluoroacetato (sal)

Se prepara a partir de 6-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] como se describe en el Ejemplo 27.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.92 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.11 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H); 6.86 (d, J=8.6 Hz, 1H); 6.52 (d, J=2.4 Hz, 1H); 6.40 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H); 4.52 (m, 1H); 4.06 (m, 2H); 3.83-3.41 (m, 6H); 2.87 (t, J=6.8 Hz, 2H); 2.37-2.08 (m, 4H cubierto con la señal de solvente); 2.08 (s, 3H); 1.93 (t, J=6.7 Hz, 2H);

APCI-MS: m/z 461 [MH⁺]

Ejemplo 57

N-(2-[[[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-4-hidroxifenil]acetamida trifluoroacetato.

Se prepara a partir de 6-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] como se describe en el Ejemplo 9.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.72 (d, J=7.3 Hz, 1H); 7.11 (m, 2H); 6.86 (d, J=8.5 Hz, 2H); 6.58 (s, 1H); 6.42 (d, J=8.7 Hz, 1H); 3.99 (dd, J=22.2, 9.3 Hz, 2H); 3.91-3.46 (m, 6H); 2.85 (t, J=6.7 Hz, 2H); 2.29 (t, J=12.6 Hz, 2H); 2.08 (s, 3H, cubierto por la señal de solvente); 2.07 (m, 2H, cubierto por la señal de solvente); 1.90 (s, 28H); 1.50 (s, 3H)

APCI-MS: m/z 475 [MH⁺]

Ejemplo 58

N-[2-(((2S)-3-[(2R)-5-cloro-1''H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-hidroxiopropil)oxi-4-hidroxi-fenil]acetamida

A una solución fría (baño de agua helada) de N-[2-(((2S)-3-[(2R)-5-cloro-1''H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil)oxi-4-metoxifenil]acetamida (30 mg, 0.067 mmol) en (CH₂ Cl₂) (1.5 mL) se le agregó gradualmente una solución 1 M de BBr₃ en (CH₂ Cl₂) (0.2 mL). Después de completada la adición, la mezcla de reacción a 0° durante 3 horas se continuo la agitación de la mezcla por 10 minutos más, después de la adición de metanol (0.2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y H₂O. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de HPLC (10-60% CH₃CN en H₂O en presencia de 0.1% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (14 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.57 (d, J=8.7 Hz, 1H); 7.15 (br.s, 1H); 7.05 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H); 6.66 (d, J=8.5 Hz, 1H); 6.47 (d, J=2.5 Hz, 1H); 6.36 (dd, J=2.5, 8.7 Hz, 1H); 4.14-4.08 (m, 1H); 4.05 (dd, J=3.5, 9.7 Hz, 1H); 3.92 (dd, J=6.2, 9.7 Hz, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.09 (d, J=10.6 Hz, 1H); 3.02-2.92 (m, 1H); 2.86-2.75 (m, 3H); 2.69 (dd, J=7.3, 12.2 Hz, 1H); 2.32-2.24 (m, 1H); 2.13-2.05 (m, 4H)

APCI-MS: m/z 433 [MH⁺]

Ejemplo 59

N-[2-(((2S)-3-[(2S)-5-cloro-1''H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-hidroxiopropil)oxi-4-hidroxi-fenil]acetamida

A una solución fría (baño de agua helada) de N-[2-(((2S)-3-[(2S)-5-cloro-1''H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidin]-1'-il]-2-hidroxiopropil)oxi-4-

metoxifenil]acetamida (30 mg, 0.067 mmol) en (CH₂ Cl₂) (1.5 mL) se le agregó gradualmente una solución 1 M de BBr₃ en (CH₂ Cl₂) (0.2 mL). Después de completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0° C durante 3 horas. Después de la adición de metanol (0.2 mL), se continuó la agitación por 10 minutos más. Se removieron los volátiles al vacío y se disolvió el residuo en acetato de etilo y sucesivamente se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y H₂O. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de HPLC (10-60% CH₃CN en H₂O, en presencia de 0.1% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (15 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.57 (d, *J*=8.7 Hz, 1H); 7.15 (m, 1H); 7.05 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 6.47 (d, *J*=2.5 Hz, 1H); 6.36 (dd, *J*=2.5, 8.5 Hz, 1H); 4.14-4.07 (m, 1H); 4.04 (dd, *J*=3.7, 9.9 Hz, 1H); 3.93 (dd, *J*=6.1, 9.9 Hz, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.13 (d, *J*=10.7 Hz, 1H); 3.03-2.96 (m, 1H); 2.82-2.73 (m, 3H); 3.93 (dd, *J*=6.1, 9.9 Hz, 1H); 2.32-2.24 (m, 1H); 2.14-2.05 (m, 4H)

APCI-MS: *m/z* 433 [MH⁺]

Ejemplo 60

3-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenol

Paso I:

(2S)-1-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]propan-2-ol

Se agitó durante una hora, a temperatura ambiente, una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)benzónico clorhidrato (100 mg, 0.169 mmol)

y *N,N*-carbonildimidazol (27.5 mg, 0.169 mmol) en DMF (3 mL). Luego se adicionó pirrolidina (120 mg, 1.69 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para llegar al compuesto del subtítulo (38 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.39-7.34 (m, 2H); 7.27-7.20 (m, 1H); 7.13 (m, 1H); 7.05 (dd, *J*=2.3, 8.5 Hz, 1H); 6.95 (m, 1H); 6.69 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 6.64-6.59 (m, 2H); 4.13-3.98 (m, 3H); 3.87 (s, 3H); 3.64 (t, *J*=6.9 Hz, 2H); 3.38 (m, 2H); 3.00 (s, 2H); 2.80 (m, 1H); 2.73-2.49 (m, 5H); 2.03-1.76 (m, 8H)

APCI-MS: *m/z* 607 [MH⁺]

Paso II:

3-[[[(2*S*)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenol

Se trató una mezcla de (2*S*)-1-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-3-[5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]propan-2-ol (35 mg, 0.057 mmol), con 10% CF₃CO₂H en CH₂ Cl₂ (3 mL), a temperatura ambiente, durante 25 minutos. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (20 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.09 (m, 1H); 7.04-6.97 (m, 2H); 6.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 6.45 (d, *J*=2.2 Hz, 1H); 6.39 (dd, *J*=2.0, 8.3 Hz, 1H); 4.09-4.02 (m,

1H); 3.97 (dd, $J=4.3, 9.7$ Hz, 1H); 3.91 (dd, $J=5.7, 9.7$ Hz, 1H); 3.51 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); 3.30 (m, 2H); 2.99 (s, 2H); 2.74-2.46 (m, 6H); 1.98-1.74 (m, 8H)

APCI-MS: m/z 487 $[MH^+]$

Ejemplo 61

1-{2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxibenzil]piperidin-4-ol

Paso I:

1-{2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]piperidin-4-ol

Se agitó a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)benzoico clorhidrato (100 mg, 0.169 mmol) y *N,N*-carbonil-diimidazol (27.5 mg, 0.169 mmol) en DMF (3 mL). Luego se adicionó piperidin-4-ol (20.5 mg, 0.202 mmol) en DMF y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con sílica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para llegar al compuesto del subtítulo (50 mg.).

APCI-MS: m/z 637 $[MH^+]$

Paso II

1-{2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxibenzil]piperidin-4-ol

Se trató 1-{2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]piperidin-4-ol (45 mg, 0.07

mmol) con 10% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ en Cl_2CH_2 (3 mL) durante 50 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-4.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para llegar al compuesto del título (20 mg.).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.09 (m, 1H); 7.02-6.92 (m, 2H); 6.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 6.47-6.37 (m, 2H); 4.21-3.78 (m, 4H); 3.58-3.03 (m, 4H); 3.00 (s, 2H); 2.76-2.44 (m, 6H); 1.96-1.22 (m, 8H);

APCI-MS: m/z 637 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 62

(3S)-1-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)benzoi)pirrolidin-3-ol

Se agitó a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de ácido 2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil]benzoico clorhidrato (60 mg, 0.132 mmol) y *N,N*-carbonildiimidazol (30 mg, 0.184 mmol) en DMF (1.5 mL). Luego se adicionó 3(S)-pirrolidina-3-ol (57.5 mg, 0.66 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para llegar al compuesto del título (13 mg.).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.45-7.39 (m, 1H); 7.26 (br.d, $J=7.2$ Hz, 1H); 7.15-7.09 (m, 2H); 7.08-7.01 (m, 2H); 6.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H); 4.50 (m, 0.5H); 4.38 (m, 0.5H); 4.17-3.98 (m, 3H); 3.77-3.42 (m, 3H); 3.25 (m, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.77-2.52 (m, 6H); 2.14-1.77 (m, 6H)

APCI-MS: m/z 487 [MH⁺]

Ejemplo 63

3-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-piperidin-1-ilcarbonil]fenol

Paso I:

(2S)-1-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-[5-[(4-metoxibencil]oxi]-2-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]propan-2-ol

Se agitó, a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil] benzoico clorhidrato (100 mg, 0.169 mmol) y *N,N*-carbonil diimidazol (41 mg, 0.253 mmol) en DMF (1.5 mL). Luego se adicionó piperidina (144 mg, 1.79 mmol) en DMF y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del subtítulo (24 mg.).

APCI-MS: m/z 621 [MH⁺]

Paso II

3-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-(piperidin-1-ilcarbonil]fenol

Se trató (2S)-1-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-3-[5-[(4-metoxibencil]oxi]-2-(piperidin-1-ilcarbonil)fenoxi]propan-2-ol (23 mg, 0.037 mmol) con 10% CF₃CO₂H en Cl₂CH₂ (3 mL) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio

de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (10 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.13 (m, 1H); 7.03 (dd, J=2.2, 8.5 Hz, 1H); 7.00 (d, J=8.2 Hz, 1H); 6.65 (d, J=8.5 Hz, 1H); 6.50 (d, J=2.1 Hz, 1H); 6.44 (dd, J=2.1, 8.2 Hz, 1H); 4.10 (m, 1H); 4.07-3.93 (m, 2H); 3.80 (m, 1H); 3.58 (m, 1H); 3.30 (m, 2H, dentro del pico de metanol); 3.00 (s, 2H); 2.78-2.51 (m, 6H); 1.98-1.80 (m, 4H); 1.75-1.40 (m, 6H)

APCI-MS: m/z 503 [MH⁺]

Ejemplo 64

(3S)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-hidroxibenzil)pirrolidina-3-ol

Paso I

Metilo 2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-[(4-metoxibenzil)oxil]benzoato

Se agitó, a 80° C durante la noche, una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina] (195 mg, 0.87 mmol) y 4-[(4-metoxibenzil)oxil]-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil]benzoato de metilo (300 mg, 0.87 mmol) en etano (4 mL).

Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del subtítulo (4.50 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89-7.85 (m, 1H); 7.39-7.35 (m, 2H); 7.26 (dd, J=1.8, 8.1 Hz, 1H); 7.20 (br,s, 1H); 7.08 (d, J=8.0 Hz, 1H); 6.97-6.93 (m, 2H); 6.64-6.59 (m, 2H); 5.08 (s, 2H); 4.24-4.15 (m, 2H); 4.03 (dd, J=5.8, 9.0 Hz,

1H); 3.88 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 2.98-2.85 (m, 2H); 2.75-2.46 (m, 4H); 2.03-1.90 (m, 2H); 1.77 (br, d, $J=13.5$ Hz, 2H)

APCI-MS: m/z 570 $[MH^+]$

Paso II

Ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato

Metil 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (450 mg, 0.792 mmol) fue recuperado en etanol (6 mL). Se añadió KOH acuoso (2.31 mg KOH en 2.3 mL de y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a 0° C y se llevó el pH a 2.0 mediante la adición de HCl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con H₂O se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para llegar al compuesto del subtítulo (370 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.97-7.93 (m, 1H); 7.39-7.32 (m, 5H); 6.96-6.91 (m, 2H); 6.75-6.70 (m, 21H); 5.10 (s, 4H); 4.48-4.42 (m, 1H); 4.30 (dd, $J=4.0, 9.5$ Hz, 1H); 4.11 (dd, $J=5.3, 9.5$ Hz, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.80-3.42 (m, 6H); 2.55-2.41 (m, 2H); 1.98-1.88 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 554 $[MH^+]$

Paso III

(3S)-1-{2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzolilo} pirrolidin-3-ol

Se agitó, a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato (150 mg, 0.254 mmol) y N, N-carbonildimidazol 154 mg, 0.33 mmol) en DMF (4 ml), se adicionó

3(S)-pirrolidin-3-ol (111 mg, 1.27 mmol) en DMF (1.5 mL). Y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para llegar al compuesto del subtítulo (100 mg.).

APCI-MS: m/z 623 $[\text{MH}^+]$

Paso IV

(3S)-1-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4- hidroxi-benzil) pirrolidin-3-ol

Se trató (3S)-1-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoilo) pirrolidin-3-ol (95 mg, 0.152 mmol) con 10% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ en Cl_2CH_2 (4 mL) durante 25 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-5% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para llegar al compuesto del título (34 mg.).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.31-7.27 (m, 2H); 7.20 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); 7.10 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); 6.52 (t, $J=2.5$ Hz, 1H); 6.46 (dt, $J=2.0$ Hz, 1H); 5.02 (s, 2H); 4.49 (m, 0.5H); 4.38 (m, 0.5H); 4.20 (m, 1H); 4.08-3.98 (m, 2H); 3.73-3.49 (m, 3H); 3.30 (m, 1H); 3.12 (br.s, 2H); 2.95-2.70 (m, 4H); 2.18-1.75 (m, 6H)

APCI-MS: m/z 503 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 65

1-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4- hidroxi-benzil) piperidin-4-ol

Paso I

1-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoil]piperidina-4-ol

Se agitó a temperatura ambiente, durante una hora, una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato (150 mg, 0.254 mmol) y *N,N*-carbonildimidazol (54 mg, 0.33 mmol) en DMF (4 mL), se adicionó piperidina-4-ol (77 mg, 0.762 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. Se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% hidróxido de amonio, NH₄OH) para llegar al compuesto del título (70 mg.).

APCI-MS: *m/z* 637 [MH⁺]

Paso II

1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi] piperidina-4-ol

Se trató 1-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoilo]piperidina-4-ol (65 mg, 0.102 mmol) con 10% CF₃CO₂H en diclorometano (3 mL), durante 25 minutos a temperatura ambiente. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (26 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.30-7.25 (m, 2H); 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 1H); 7.07-6.98 (m, 1H); 6.53 (br.s, 1H); 6.45 (d, *J*=8.2 Hz, 1H); 5.01 (s, 2H); 4.30-3.70 (m, 5H); 3.62-3.10 (m, 3H); 3.00 (br.s, 2H); 2.73-2.50 (m, 4H); 2.10-1.32 (m, 8H)

APCI-MS: *m/z* 517 [MH⁺]

Ejemplo 66

***N*-[4-Hidroxi-2-[[[(2*S*)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi]fenil]acetamida**

Se agitó a 80° C, durante la noche, una mezcla de 4-(acetilamino)-3-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi] fenil acetato (41 mg, 0.155 mmol) y 5-(trifluorometil)-3*H*-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina] (40 mg, 0.155 mmol) en etanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con sílica gel (0-2.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (54 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.57(d, *J*=8.7 Hz, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.39 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 6.82 (d, *J*=8.4 Hz, 1H); 6.48 (d, *J*=2.5 Hz, 1H); 6.46 (dd, *J*=2.6,8.7 Hz, 1H); 4.20-4.14 (m, 1H); 4.05 (dd, *J*=3.5, 9.9 Hz, 1H); 3.93 (d, *J*=6.2, 9.9 Hz, 1H); 3.08 (s, 2H); 2.80-2.55 (m, 6H); 2.13 (s, 3H); 2.02-1.83 (m, 4H)

APCI-MS: *m/z* 481 [MH⁺]

Ejemplo 67

(3*S*)-1-(2-[[[(2*S*)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzolo)pirrolidin-3-il]benzoato

Paso I

***tert*-Butilo (3*S*)-3-(benzolloxi)pirrolidina-1-carboxilato**

A una solución de (3S)-pirrolidina-3-ol (0.87 g, 10.0 mmol) en THF (20 mL) se le adicionó lentamente otra solución de di-*tert*-butilo dicarbonato (2.18 g, 10.0 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente. Cuando se completó la adición se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano), para producir el intermediario llegar a *tert*-Butil (3S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato intermedio. A una solución de *tert*-Butilo (3S)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato (900 mg., 4.8 mmol) en CH₂ Cl₂ (6 mL), se adicionó Et₃N (699 mg, 6.91 mmol) seguido de cloruro de benzoilo (809 mg, 5.76 mmol) a 0° C. Una vez concluida la adición se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre CH₂ Cl₂ y H₂O Posteriormente se lavó la capa orgánica con Na₂HCO₃ acuoso y agua, . se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano) para llegar al compuesto del título (642 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (d, J=7.3 Hz, 2H); 7.59 (t, J=7.3 Hz, 1H); 7.46 (t, J=7.7 Hz, 2H); 5.58 (m, 1H); 3.75-3.45 (m, 4H); 2.20 (s, 2H); 1.50 (s, 9H)

APCI-MS: m/z 192 [MH⁺]

Paso II

(3S)-Pirrolidina-3-il-benzoato (trifluoroacetato)

Se trató, durante la noche, a temperatura ambiente *tert*-Butil (3S)-3-(benzoiloxi)pirrolidin-1-carboxilato (6,5 mg, 2.18 mmol) con 20% CF₃CO₂H en

CH₂ Cl₂ (20 mL). Se removieron los volátiles al vacío para llegar al compuesto del subtítulo (800 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 9.29 (brd, 2 H); 8.06 (m, 2H); 7.64-7.59 (m, 1H); 7.47 (t, J= 7.9 Hz, 2H); 5.70 (m, 1H); 3.72-3.50 (m, 4H); 2.40 (m, 2H);

APCI-MS: m/z 192 [MH⁺]

Paso III

(3S)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil]oxi)benzoi]pirrolidin-3-il-benzoato

Se agitó, a temperatura ambiente, durante 50 minutos, una mezcla de ácido 2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil] benzoico clorhidrato (218 mg, 0.369 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (77.5 mg, 0.478 mmol) en DMF (3 mL). Luego se adicionó (3S)-pirrolidina-3-il-benzoato (trifluoroacetato) (225 mg, 0.738 mmol) en DMF (1 mL), seguido por Et₃N (0.102 mL, 0.738 mmol) y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano) para llegar al compuesto del subtítulo (140 mg.).

APCI-MS: m/z 727 [MH⁺]

Paso IV

(3S)-1-(2-([(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'- piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-benzol)pirrolidina-3-ilbenzoato

A temperatura ambiente, durante 35 minutos, se trató (3S)-1-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[[4-metoxibencil]oxi] benzoilo} pirrolidina-3-il-benzoato (135 mg, 0.185 mmol) con 10% CF₃CO₂H en CH₂Cl₂ (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-3.5% metanol en diclorometano) para llegar al compuesto del título (73 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.06 (d, *J*=7.4 Hz, 1H); 8.00 (d, *J*=7.4 Hz, 1H); 7.61-7.56 (m, 1H); 7.52-7.43 (m, 2H); 7.17-7.04 (m, 3H); 6.71 (dd, *J*=2.4, 8.5 Hz, 1H); 6.56-6.45 (m, 2H); 5.16 (m, 0.5H); 5.50 (m, 0.5H); 4.45 (m, 1H); 4.05-3.48 (m, 7H); 3.33-2.92 (m, 8H); 2.40-1.95 (m, 5H)

APCI-MS: *m/z* 607 [MH⁺]

Ejemplo 68

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-fluorobenzoi] pirrolidin-3-ol

Paso I

Metil 4-fluor-2-[[[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato

Se agitó a temperatura ambiente durante la noche, una mezcla de metil 4-fluor-2-hidroxibenzoato (456.3 mg, 1.76 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (300 mg, 1.76 mmol) y Cs₂CO₃ (687.4 mg, 2.11 mmol) en DMF (4.5 mL). La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y H₂O, se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-30% acetato de etilo en alcohol de petróleo) para llegar al compuesto del subtítulo (385 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.93-7.85 (m, 1H); 6.77-6.69

(m, 2H); 4.36 (dd, $J=2.6, 11.2$ Hz, 1H); 4.08 (dd, $J=4.9, 11.2$ Hz, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.44 (m, 1H); 2.95 (m, 2H);

APCI-MS: m/z 227 $[MH^+]$

Paso II

Metil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-fluorobenzoato

Se agitó a 80° C, durante la noche, una mezcla de 5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (224 mg, 1.0 mmol), metil 4-fluor-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (226 mg, 1.0 mmol) en etanol (2 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano) para llegar al compuesto del subtítulo (290 mg.).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90 (m, 1H); 7.12 (s, 1H); 7.07 (dd, $J=2.2, 8.4$ Hz, 1H); 6.77-6.67 (m, 3H); 4.25-4.14 (m, 2H); 4.06 (dd, $J=5.6, 9.0$ Hz, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.00 (s, 2H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.00 (m, 2H); 1.86 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 452 $[MH^+]$

Paso III

Ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-fluorobenzoico clorhidrato

Se trató a temperatura ambiente, durante 7 horas, Metil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-fluorobenzoato (286 mg, 0.635 mmol) en THF (3mL) con KOH acuoso (106 mg KOH en 1 mL de H₂O). La mezcla de reacción se enfrió a 0° C y se llevó el pH a 2, mediante la adición de HCl acuoso, se extrajo con acetato de etilo. Se lavó

la capa orgánica H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para llegar al compuesto del subtítulo (250 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.98 (dd, *J*=6.9, 8.8 Hz, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.11 (dd, *J*=2.0, 8.6 Hz, 1H); 6.97 (dd, *J*=2.3, 10.9 Hz, 1H); 6.86-6.79 (m, 1H); 6.74 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 4.50-4.43 (m, 1H); 4.27 (dd, *J*=4.0, 9.6 Hz, 1H); 4.13 (dd, *J*=5.3, 9.6 Hz, 1H); 3.80-3.43 (m, 6H); 3.15 (s, 2H); 2.10 (m, 2H); 2.18 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 436 [MH⁺]

Paso IV

(3S)-1-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[2-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-fluorobenzol) pirrolidin-3-ol

Se agitó, a temperatura ambiente, durante 50 minutos, una mezcla de ácido 2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi)-4-fluorobenzoico clorhidrato (200 mg, 0.423 mmol) y *N,N*-carbonildiimidazol (89.2 mg, 0.55 mmol) en DMF (3 mL).

Luego se adicionó (3S)-pirrolidina-3-ol (184 mg, 2.11 mmol) en DMF (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó, a temperatura ambiente, durante toda la noche,

La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y H₂O. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea de silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto el título (60 mg)

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.28 (m, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.07-7.02 (m, 1H); 6.97-6.91 (m, 1H); 6.81-6.75 (m, 1H); 6.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1H); 4.49 (m, 0.5H); 4.38 (m, 0.5H); 4.16-3.99 (m, 3H); 3.70 (dd, *J*=5.2, 9.3 Hz, 1H); 3.64-3.46 (m, 2H); 3.37-3.19 (m, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.75-2.52 (m, 6H); 2.14-1.78 (m, 6H)

APCI-MS: *m/z* 506 [MH⁺]

Ejemplo 69

(3S)-1-[4-Hidroxi-2-(((2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil)oxi)benzoi]pirrolidina-3-ol

Paso I

Metil-2-(((2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil)oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato.

Se agitó, a 75°C, durante el fin de semana, una mezcla de 5-(trifluorometil)-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (107 mg., 0.416 mmol) y metil-4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (143.25 mg., 0.416 mmol) en etanol (2mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del subtítulo (200 mg.)

APCI-MS: m/z 602H⁺

Paso II

Acido-2-(((2S)-2-Hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil)oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico (clorhidrato)

Metil-2-(((2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil)oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxy]benzoato (190 mg, 0.315 mmol, se recupero en atanol 14mL), se adiciono KOH acuoso (918 mg de KOH en 1de mL de H₂O) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante la noche, se enfrió a 0° C y el pH se llevo a 2 mediante la adición de HCl acuoso, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para llegar al compuesto del subtítulo (170 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.93 (d, *J*=9.0 Hz, 1H); 7.52 (s, 1H); 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 1H); 7.36 (d, *J*=8.6 Hz, 2H); 6.96-6.69 (m, 2H); 5.10 (s, 2H); 5.10 (s, 2H); 4.44 (m, 1H); 4.28 (dd, *J*=4.0, 9.5 Hz, 1H); 4.11 (dd, *J*=5.3, 9.5 Hz, 1H); 3.80 (s, 3H); 3.77 -3.43 (m, 6H); 3.22 (s, 2H); 2.20 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 588 [MH⁺]

Paso III

(3S)-1-{2-(((2S)-2-Hidroxi-3-[5-(trifluorometil)-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi)-4[(metoxibencil)oxi] benzol]-pirrolidina-3-ol

Se agitó, a temperatura ambiente durante 50 minutos, una mezcla de ácido 2-(((2S)-2-hidróxido-3-[5-(trifluorometilo)-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico (clorhidrato) (150 mg., 0.24 mmol) y *N,N*-carbonildilimidazol (47 mg, 0.288 mmol) en DMF (3 mL). Luego se adicionó (3S) pirrolidina-3-ol (1045 mg, 1.2 mmol) en DMF (1 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue dividida en acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea con sílica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del subtítulo (80 mg).

APCI-MS: *m/z* 657 [MH⁺]

Paso IV

(3S)-1-[4-Hidroxi-2-(((2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluorometilo)-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propilo]oxi)benzol]pirrolidina-3-ol

Se trató, a temperatura ambiente durante 20 minutos, (3S)-1- {2-(((2S)-2-Hidróxido-3-[5-(trifluorometilo)-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-

il]propil]oxi)-4[(metoxibencil]oxil]benzoil]pirrolidina-3-ol (75 mg, 0.114 mmol) con 10% CF₃CO₂H en CH₂ Cl₂ (3 mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea co silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (26 mg.).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.45 (s, 1H); 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H); 7.09 (d,d J=2.4, 8.2 Hz, 1H); 6.82 (d, J=8.4 Hz, 1H); 6.50 (m, 1H); 6.45 (m, 1H); 4.48 (m, 0.5H); 4.36 (m, 0.5H); 4.15-4.01 (m, 2H); 3.97 (dd, J=5.6, 9.7 Hz, 1H); 3.72-3.50 (m, 3H); 3.38-3.23 (m, 1H); 3.06 (s, 2H); 2.79-2.52 (M, 6H); 2.12-1.80 (m, 6H):

APCI-MS: m/z 537 [MH⁺]

Ejemplo 70

(3S)-1-(4-Fluor-2-[(2S)-2-hidróxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi)benzoil] pirrolidin-3-ol

Paso I

Metil-4-fluor-2-[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil] oxil]benzoato

Una mezcla de 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (55 mg., 0.29 mmol) y de Metil 4-fluor-2(2S)-Oxiran[-2-lmetoxil]benzoato (66 mg., 0.29 mmol) en etanol (1.5 mL) se agitó a 78°C durante la noche. Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano) para llegar al compuesto del subtítulo (50 mg).

APCI-MS: m/z 416 [MH⁺]

Paso II

Acido 4-Fluor-2-[[[(2S)-2-hidróxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi]benzoico (clorhidrato)

Se disolvió en THF (1.5 mL) Metil-4-fluor-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi]benzoato (50 mg, 0.12 mmol). Se adicionó KOH (20 mg de KOH en 0.5 mL de H₂O) acuoso y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se enfrió a 0° C y el pH se ajustó a 2 mediante la adición de HCl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para llegar al compuesto del subtítulo (37 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.96 (dd, J=6.9, 8.8 Hz, 1H); 7.20 (d, J=7.2 Hz, 1H); 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H); 6.97 (dd, J=2.4, 11.0 Hz, 1H); 6.88-6.78 (m, 2H); 6.76 (d, J=8.0 Hz, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.27 (dd, J=4.1, 9.5 Hz, 1H); 4.13 (dd, J=5.3, 9.5 Hz, 1H); 3.79-3.42 (m, 6H); 3.14 (s, 2H); 2.16 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 402 [MH⁺]

Paso III

(3S)-1-(4-Fluor-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi]benzoil) pirrolidina-3-ol

Se agitó, a temperatura ambiente durante 45 minutos, una mezcla de acido 4-Fluor-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi]benzoico (clorhidrato) (35 mg, 0.079 mmol) y N,N-carbonildimidazol (15.4 mg, 0.095 mmol) en DMF (1.5 mL), se adicionó (3S) pirrolidina-3-ol (34.4 mg, 0.395 mmol) en DMF (0.5 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue dividida entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía

instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para llegar al compuesto del título (15 mg).

211

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.32-7.26 (m, 1H); 7.13 (d, *J*=7.3 Hz, 1H); 7.05 (t, *J*=7.6 Hz, 1H); 6.94 (dt, *J*=2.2 Hz, 1H); 6.82-6.75 (m, 2H); 6.67 (d, *J*=7.9 Hz, 1H); 4.48 (m, 0.5H); 4.38 (m, 0.5H); 4.18-3.98 (m, 3H); 3.70 (dd, *J*=5.3, 9.3 Hz, 1H); 3.66-3.46 (m, 2H); 3.37-3.18 (m, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.78-2.51 (m, 6H); 2.15-1.78 (m, 6H).

APCI-MS: *m/z* 471 [MH⁺]

Ejemplo 71

Acido4-Fluor-2-([(2S)-3-(5-fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propilo]oxi] benzoico (clorhidrato)

Paso I

Metil-4-fluor-2-([(2S)-3-(5-fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] benzoato

Se agitó, a 77°C durante la noche, una mezcla de 5-fluor-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'- piperidina] (50 mg, 0.241 mmol) y metilo-4-fluor-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (54.5 mg, 0.241 mmol) en etanol (1.5mL). Se removieron los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% metanol en diclorometano) para llegar al compuesto del subtítulo (80 mg.).

APCI-MS: *m/z* 434 [MH⁺]

Paso II

Acido4-Fluor-2-([(2S)-3-(5-fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] benzoico (clorhidrato)

A una solución de metil-4-fluor-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] benzoato (80 mg, 0.184 mmol) en THF (1.5 mL) se adicionó una solución acuosa de KOH (31 mg. KOH en 0.5 mL de H₂O) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, se enfrió a 0°C y se ajustó el pH a 2 mediante HCl acuoso, se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con H₂O se seco sobre Na₂SO₄, fue filtrada y concentrada para obtener el compuesto del título (60 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.97 (dd, *J*=6.9-8.7 Hz, 1H); 6.97 (m, 2H); 6.88-6.79 (m, 2H); 6.72 (dd, *J*=4.2, 8.8 Hz, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.27 (dd, *J*=4.1, 9.67 Hz, 1H); 4.13 (dd, *J*=5.3, 9.6 Hz, 1H); 3.78-3.42 (m, 6H); 3.14 (s, 2H); 2.30 (m, 2H); 2.16 (m, 2H);

APCI-MS: *m/z* 420 [MH⁺]

Ejemplo 72

(3S)-1-(4-Fluor-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] benzoil)pirrolidina-3-ol

Se agitó, a temperatura ambiente durante una hora, una mezcla de ácido 4-fluor-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]benzoico (clorhidrato) (50 mg, 0.109 mmol) y de *N,N*-carbonildiimidazol (21.2 mg, 0.131 mmol) en DMF (1.5 mL), se adicionó (3S) pirrolidina-3-ol (47.5 mg, 0.545 mmol) en DMF (0.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄, fue filtrada y concentrada. El residuo fue

purificado por cromatografía instantánea en silica gel (0-2.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para obtener el compuesto del subtítulo (21 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.29 (m, 1H); 6.97-6.87 (m, 2H); 6.82-6.74 (m, 2H); 6.93 (dd, $J=4.1, 8.7$ Hz, 1H); 4.48 (m, 0.5H); 4.37 (m, 0.5H); 4.16-3.98 (m, 3H); 3.70 (dd, $J=5.3, 9.4$ Hz, 1H); 3.67-3.47 (m, 2H); 3.36-3.18 (m, 1H); 3.05 (s, 2H); 2.78-2.52 (m, 6H); 2.16-1.78 (m, 6H).

APCI-MS: m/z 489 (MH^+).

Ejemplo 73

N-[(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil]oxil]-4-hidroxi-benzil]pirrolidina-3-il]acetamida

Paso I

N-[(3S)-1-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil]oxil]-4-[(4-metoxibenzil]oxil]benzil]pirrolidina-3-il]acetamida

Una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]-2-hidroxiopropil]oxil]-4-[(4-metoxibenzil] benzoico (clorhidrato) (150 mg, 0.254 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (50 mg, 0.308 mmol) en DMF (2 mL) fue agitado a temperatura ambiente 50 treinta minutos. Luego, N-[(3S)-pirrolidina-3-il]acetamida (110 mg, 1.26 mmol) en DMF (0.5 mL) fue adicionado y la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-2% metanol en diclorometano) para producir el compuesto del subtítulo (100 mg).

APCI-MS: m/z 664 (MH^+).

Pas II

N-[(3S)-1-(2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi]pimolidina-3-il]acetamida

N-((3S)-1-[(2S)-3-(5 cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]pimolidina-3-il]acetamida (100 mg, 0.15 mmol) fue tratado con 10% CF₃CO₂H en CH₂ Cl₂ (3 mL) durante 25 minutos a temperatura ambiente. Los volatiles fueron removidos en vacio y el residuo se purificò mediante cromatografia instantánea en silica gel (0-4% de metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (22 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.13 (m, 1H); 7.09 (dd, , J = 3.7, 8.2 Hz, 1H); 7.04 (dd, , J = 1.7, 8.5 Hz, 1H); 6.65 (d, , J = 8.5 Hz, 1H); 6.50 (t, , J = 2.0 Hz, 1H); 6.45 (dt, , J = 2.2 Hz, 1H); 4.44 (m, 0.5H); 4.26 (m, 0.5 H); 4.16-3.77 (m, 3H); 3.74-3.58 (m, 2H); 3.52-3.14 (m, 2H); 3.00 (s, 2H); 2.77-2.52 (m, 6H); 2.28-2.10 (m, 1H); 1.98-1.78 (m, 8H).

APCI-MS: m/z 545 (MH⁺).

Ejemplo 74

Acido2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-metil]benzoico (clorhidrato)

Paso I

Metil4-metil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato

Una mezcla de (2S)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencenosulfonato (777.7 mg, 3.0 mmol) metil 2-hidroxi-4-metilbenzoato (498.5 mg, 3.0 mmol) y Cs₂CO₃ (1.17 g, 3.6 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y H₂O.

La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-20% de acetato de etilo en alcohol de petróleo) para producir el compuesto subtitulo (500 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.75 (d, , $J = 7.9$ Hz, 1H); 6.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H); 6.81 (s, 1H); 4.33 (dd, $J = 3.0, 11.2$ Hz, 1H); 4.12 (dd, $J = 4.8, 11.2$ Hz, 1H); 3.89 (s, 3H); 3.42 (m, 1H); 2.94 (m, 2H); 2.38 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 223 (MH^+).

Paso II

Metil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1''-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-metilbenzoato

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (223.7 mg, .0 mmol) y metil 4-metil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (222.24 mg, 1.0 mmol) en etanol (2 mL) fue agitada a 80°C durante cinco horas. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-2% de metanol en diclorometano) para producir el compuesto del subtitulo (410 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 7.13 (s, 1H); 7.08 (dd, $J = 2.2, 8.5$ Hz, 1H); 6.85 (m, 2H); 6.68 (d, , $J = 8.4$ Hz, 1H); 4.24 (m, 1H); 4.19 (dd, $J = 4.3, 9.2$ Hz, 1H); 4.08 (dd, $J = 6.0, 9.1$ Hz, 1H); 3.90 (s, 3H); 3.02 (s, 2H); 2.94-2.67 (m, 6H); 2.40 (s, 3H); 2.06-1.86 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 448 (MH^+).

Paso III

Acido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1''-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-acido metilbenzoico (clorhidrato)

Metil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-metilbenzoato (400 mg, 0.89 mmol) fue tomado en etanol, solución de KOH acuoso (2.6 g KOH en 2.6 mL H₂O) fue adionado y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura de reflujo durante cinco horas, enfriada hasta 0°C y el pH fue llevado a 2 mediante la adición de HCL acuoso, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con H₂O, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para producir el compuesto del título (330 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.20 (s, 1H); 7.10 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H); 6.98 (s, 1H); 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 6.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 4.44 (m, 1H); 4.29 (dd, *J* = 4.0, 9.5 Hz, 1H); 4.12 (dd, *J* = 5.4, 9.6 Hz, 1H); 3.78-3.42 (m, 6H); 3.14 (s, 2H); 2.40 (s, 3H); 2.30 (m, 2H); 2.16 (m, 2H).

APCI-MS : *m/z* 432 (MH⁺).

Ejemplo 75

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-metilbenzoi]pirrolidina-3-ol

Una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-metilbenzoico (clorhidrato) (150 mg, 0.32 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (65 Mg, 0.4 mmol) en DMF (2.5 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante cuarenta y cinco minutos. Luego (3S)-pirrolidina-3-ol (139.4 mg, 1.6 mmol en DMF (0.5 ML) fue adicionado y la mezcla de reacción agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica fué secada sobre Na₂SO₄, filtrada y

concentrada. El residuo se purificò mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (90 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 7.13 (m, 2H); 7.04 (dd, $J = 2.1, 8.5$ Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 6.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.47 (m, 0.5H); 4.35 (m, 0.5H); 4.17-3.96 (m, 3H); 3.74-3.44 (m, 3H); 3.37-3.18 (m, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.77-2.50 (m, 6H); 2.36 (s, 3H); 2.14-1.78 (m, 6H).

APCI-MS: m/z 501 (MH^+).

Ejemplo 76

Acido2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-metilbenzoico (clorhidrato)

Paso I

Metil2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-metilbenzoato

Una mezcla de 5-fluor-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina](85 mg, 0.41 mmol) y metil 4-metil-2[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (91 mg, 0.41 mmol) en etanol (2 mL) fue agitado a 85°C durante 4.5 horas. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo purificado mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-2.5% de metanol en diclorometano) para producir el compuesto del subtítulo (136 mg). APCI-MS: m/z 430 (MH^+).

Paso II

Acido2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-metilbenzoico (clorhidrato)

Metil2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'-H,3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-metilbenzoato (133 mg, 0.309 mmol) fue tomado en

etanol (2.5 mL), KOH acuoso (902 mg KOH en 1mL H₂O) fue adicionado.

La mezcla de reacción fue agitada a temperatura de reflujo durante cinco horas, enfriada a 0°C y el pH fue ajustado a 2 mediante la adición de HCL acuoso, extraído con acetato de etilo. La capa organica fue lavada con H₂O, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para producir el compuesto del título (50 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 6.96 (m, 2H); 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 6.84 (m, 1H); 6.71 (dd, *J* = 4.1, 8.7 Hz, 1H); 4.43 (m, 1H); 4.28 (dd, *J* = 4.0, 9.4 Hz, 1H); 4.11 (dd, *J* = 5.6, 9.5 Hz, 1H); 3.75-3.40 (m, 6H); 3.14 (s, 2H); 2.39 (s, 3H); 2.32 (m, 2H); 2.14 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 416 (MH⁺).

Ejemplo 77

(2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1-Il)-3-(2-[[2-(hidroximetil)morfolin-4-Il]carbonil]-5-metilfenoxi)propan-2-ol

Paso I

4-(tert-butil)2-metil 2,4-morfolinodicarboxilato yoduro de metilo (9.38 mL, 150mmol) fue adicionada a una suspensión de ácido **4(teributoxicarbonil)-2-morfolinocarboxilico**(14.5g, 62.6 mmol) y K₂CO₃ seco (17.3g, 125 mmol) en DMF (360mmol)seco. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche, fue filtrada a través de celita y fue concentrada. El residuo fue repartido entre CH₂Cl₂ Y H₂O.La capa orgànica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para producir el compuesto del subtítulo (22g)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.07 (dd, 2H); .3.99 (m, 1H); 3.77 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.07 (m, 2H); 1.45 (s, 9H).

Paso II

Tert-butil-2-(hidroximetil)-4-morfolinodicarboxilato

4-(tert-butil)2-metil 2,4-morfolinodicarboxilato (62.6 mmol) fue disuelto en THF seco (100 mL) y adicionado por goteo a 0°C a una suspensión de borohidruro de litio (2.5 g, 115 mmol) en THF seco (100 mL). Después de completar la adición la mezcla de reacción fue agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. Agua (10 mL) fue adicionada y agitada a temperatura ambiente durante una hora. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo fue distribuido entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgànica fue lavada sucesivamente con 0.5M de HCl acuoso, NaHCO₃ saturado acuoso y H₂O. La capa organica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para producir el compuesto del subtítulo (13.3 g).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.88 (m, 3H); 3.48-3.42 (m, 4H); 2.93 (m, 1H); 2.75 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 1.46 (s, 9H).

Paso III**Morfolin-2-ilmetil trifluoroacetato (sal àcida trifluoroacética)**

tert-butil 2-(hidroximetil)-4-morfolinocarboxilato (5.13 g, 23.61 mmol) fue tratado con CF₃CO₂H (20 mL) en CH₂Cl₂ (50 mL) a temperatura ambiente durante tres horas. Los volátiles fueron removidos en vacio para producir el compuesto del subtítulo (7.6g).

¹H-NMR (DMSO- d₆, 400 MHz): δ 9.25 (br.s, 2H); 3.86 (dd, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H); 3.62 (m, 2H); 3.39 (m, 2H); 3.19 (m, 2H); 2.96 (t, J = 11.2 Hz, 1H); 2.76 (t, J = 11.2 Hz, 1H).

Paso IV**2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-(2-[[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]carbonil]-5-metilfenoxi)propan-2-ol**

Una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-metilbenzoico (clorhidrato) (100 mg, 0.213 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (41.5 mg, 0.255 mmol) en DMF (2.5 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 50 minutos, morfolin-2-il metil-trifluoroacetato (sal ácida trifluoroacética) (347 mg, 1.06 mmol) en DMF (1 mL) fue adicionado seguido por Et₃N (0.3 mL), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante cinco horas. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada, el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-2.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (58 mg). APCI-MS: m/z 531 (MH⁺).

Ejemplo 78

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-metilbenzoi]pirrolidin-3-ol

Una mezcla de ácido 2- [[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2- hidroxipropil]oxi]-4- metilbenzoico (clorhidrato) (45 mg, 0.099 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (20 mg, 0.123 mmol) en DMF (2 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante cincuenta minutos, (3S)-pirrolidin-3-ol (43 mg, 0.495 mmol) en DMF (1 mL) fue adicionado y la mezcla de reacción agitada durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-2.5% de

metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (35 mg).

221

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.14 (dd, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H); 6.94–6.84 (m, 3H); 6.77 (m, 1H); 6.62 (dd, $J = 4.2, 8.8$ Hz, 1H); 4.48 (m, 0.5H); 4.35 (m, 0.5H); 4.16–3.96 (m, 3H); 3.73–3.43 (m, 3H); 3.38–3.18 (m, 1H); 3.00 (s, 2H); 2.76–2.52 (m, 6H); 2.35 (s, 3H); 2.12–1.77 (m, 6H).

APCI-MS: m/z 485 (MH^+).

Ejemplo 79

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-N-[[[(4R)-2,5-dioxomidazolidin-4-il]metil]-4-hidroxi]benzamida

Paso I

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-N-[[[(4R)-2,5-dioxomidazolidin-4-il]metil]-4-(4-metoxibencil)oxi]benzamida

Una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[4-metoxibencil]benzoico (clorhidrato) (125 mg, 0.211 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (43 mg, 0.264 mmol) en DMF (3mL) fue agitada a temperatura ambiente durante cuarenta minutos. Luego, (5R)-5-(aminometil)imidazolidina-2,4-diona (clorhidrato) (150 mg, 0.906 mmol) fue adicionado seguido por Et_3N (0.54 mL) (3.62 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea en silica gel (0-

2.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del subtítulo (30 mg).

APC-MS: m/z 665 (MH^+).

Paso II

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-[[[(4R)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil]-4-hidroxi]benzamida

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-[[[(4R)-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil]-4-(4-metoxibencil)oxi]benzamida (25 mg, 0.042 mmol) fue tratado con 10% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ en CH_2Cl_2 (3mL) a temperatura ambiente durante 25 minutos. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para producir el compuesto del título (9 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.04 (dd, $J = 1.9, 8.3$ Hz, 1H); 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 6.53 (s, 1H); 6.48 (m, 1H); 4.37-4.17- (m, 3H); 4.07 (m, 1H); 3.90-3.64 (m, 2H); 3.03 (s, 2H); 2.85-2.59 (m, 6H); 2.02-1.82 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 545 (MH^+).

Ejemplo 80

1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]bencil)-3-trifluorometil)pirrolidin-3-ol

Paso I

tert-butil 3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato

tert-butil 3-oxopirrolidina-1-carboxilato (926 mg, 5.0 mmol) fue disuelto en THF (10 mL) y la solución fue enfriada a 0°C, trimetil (trifluorometil) silano (0.872 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (176 mg, 0.557 mmol) fueron adicionados. El baño de hielo fue removido y la mezcla de reacción agitada a temperatura ambiente durante la noche. Una solución NH₄Cl acuosa saturada (8 mL) fue adicionada y se continuó la agitación. Después de quince minutos se adicionó TBAF (2.36 g TBAF en 7.5 mL THF) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción fue extractada con acetato de etilo, lavada con H₂O, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con sílica gel (0.-40% acetato de etilo en espíritu de petróleo) para producir el compuesto del subtítulo (800 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.78-3.38 (m, 4H); 2.25 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.40 (s, 9H).

Paso II

3-(Trifluorometil)pirrolidina-3-ol (trifluoroacetato)

tert-butil 3-hidroxi-3-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato (310 mg, 1.21 mmol) fue tratado con 20% CF₃CO₂H en CH₂Cl₂ durante cuatro horas a temperatura ambiente. Los volátiles fueron removidos en vacío para producir el compuesto del subtítulo (330 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 3.72-3.59 (m, 4H); 2.38 (m, 1H); 2.22 (m, 1H).

APCI-MS: m/z 156 (MH⁺).

Paso III

1-2{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2.4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi}-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol

Una mezcla de ácido 2{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2.4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-[(4-metoxibencil)]benzoico (clorhidrato) (150 mg, 0.254 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (51.5 mg, 0.317 mmol) en DMF (3 mL) fue agitado a temperatura ambiente por cuarenta minutos. Luego fue adicionada (3-(trifluorometil)pirrolidina-3-ol (trifluoroacetato) (326 mg, 1.21 mmol) seguido por Et₃N (0.337 mL, 2.42 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante veinte horas. La mezcla de reacción fue distribuida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-2.0% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del subtítulo (83 mg).

APCI-MS: m/z 691 (MH⁺).

Paso IV

1-2{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2.4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-(hidroxibenzoi)-3-(trifluorometil)pirrolidin-3-ol
 1-2{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2.4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi}-3-(trifluorometil)pirrolidina-3-ol (83 mg, 0.12 mmol) fue tratado con 10% CF₃CO₂H en CH₂Cl₂ (3 mL) durante 25 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles fueron removidos en vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea con

silica gel (0-3% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (15 mg):

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.16-7.09 (m, 2H); 7.05 (m, 1H); 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.50 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 4.12 (m, 1H); 4.00 (m, 2H); 3.89-3.40 (m, 4H); 3.02 (s, 2H); 2.87-2.60 (m, 6H); 2.35-1.80 (m, 6H).

APCI-MS: *m/z* 571 (MH⁺).

Ejemplo 81

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxil]-4-[[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]carbonil]fenol

Paso I

tert-butil 3-(trifluorometilo)pirrolidin-1-carboxilato

A una solución de tert-butil 3-hidroxi-3-(trifluorometilo)pirrolidina-1-carboxilato (468 mg, 1.83 mmol) en piridina (10 mL) fue adicionado SOCl₂ (1.71 mL) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura de reflujo bajo nitrógeno durante veinticinco minutos, enfriada a temperatura ambiente, H₂O (20 mL) fue adicionada, extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con HCl acuoso diluido, NaHCO₃ acuoso saturado, y H₂O sucesivamente. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue disuuelto en etanol (10 mL), Pd/C (10%) (300 mg) se adiciono y fue hidrogenado a temperatura ambiente durante el fin de semana. El catalizador fue removido mediante filtración. El filtrado fue concentrado al vacío para producir el compuesto del subtítulo (100 mg).

APCI-MS: *m/z* 140 (MH⁺-Boc).

Paso II

3-(Trifluorometil)pirrolidina (trifluoracetato)

tert-butil 3-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato (100 mg, 0.42 mmol) fue tratado con 20% CF₃CO₂H in CH₂Cl₂ a temperatura ambiente toda la noche. Los volátiles fueron removidos en vacio para producir el compuesto del subtítulo (106 mg).

APCI-MS: 140 (MH⁺).

Paso III**(2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'II)-3-(5-
[(4-metoxibencil)oxi]-2-[[3-(trifluorometil)-pirrolidin-1-
II]carbonil]fenoxi]propan-2-ol**

Una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil]benzoico clorhidrato (177 mg, 0.3mmol) y N,N-carbonidiimidazole (61 mg, 0.375 mmol) en DMF (3 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante cuarenta y cinco minutos, 3-(trifluorometil) pirolidina (trifluoracetato) (106 mg, 0.42 mmol) en DMF (1 mL) fue adicionado seguido de Et₃N (0.17 mL, 1.2 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue distribuida entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo se purifico mediante cromatografía instantánea con silica gel (0.1% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del subtítulo (89 mg).

APCI-MS: m/z 675 (MH⁺).

Paso IV

3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-([3-(trifluorometil)pirrolidina-1-il]carb nil)fenol
(2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-(5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-([3-(trifluorometil)pirrolidina-1-il]carb nil)fenoxi)propan-2-ol (88. mg, 0.13 mmol) fue tratado con 10% CF₃CO₂H en CH₂Cl₂ (3mL) durante 25 minutos a temperatura ambiente. Los volatiles fueron removidos en vacio y el residuo se purifico mediante cromatografia instantánea con silica gel (0.3% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del título (22 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 40m MHz): δ 7.14 (s, 1H); 7.08 (dd, , J = 4.3, 8.3 Hz, 1H); 7.05 (m, 1H); 6.86 (d, , J = 8.5 Hz, 1H); 6.51 (m, 1H); 6.46 (m, 1H); 4.15-3.42 (m, 7H); 3.18 (m, 1H); 3.02 (s, 2H); 2.78-2.52 (m, 6H); 2.34-1.80 (M, 6H).

APCI-MS: m/z 555 (MH⁺).

Ejemplo 82

N-[2-(acetilamino)etil]-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1'-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-hidroxi]benzamida

Paso I

N-[2-(acetilamino)etil]-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida

Una mezcla de ácido 2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)benzoico clorhidrato (100 mg, 0.169 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (834 mg, 0.211 mmol) en

DMF (3 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante 45 minutos, N-(2-aminoetil) acetamida (88 mg, 0.845 mmol) fue adicionado y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue distribuida entre acetato de etilo y H₂O. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0.2% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para producir el compuesto del subtítulo (77 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.38 (t, , *J* = 5.6 Hz, 1H); 8.10 (d, , *J* = 8.8 Hz, 1H); 7.36 (d, , *J* = 8.6, 2H); 7.13 (m, 2H); 7.07 (dd, , *J* = 2.1 8.4 Hz, 1H); 6.94 (d, 8.6 Hz, 2H); 6.73-6.65 (m, 3H); 6.57 (d, , *J* = 2.2 Hz, 1H); 5.02 (s, 2H); 4.34 (m, 1H); 4.22 (dd, , *J* = 3.0, 9.7 Hz, 1H); 4.00 (dd, , *J* = 6.3, 9.7 Hz, 1H); 3.83 (s, 3H); 3.65 (m, 2H); 3.48 (m, 2H); 3.06-2.67 (m, 8H); 2.08 (m, 4H); 1.97 (s, 3H).

APCI-MS: *m/z* 638 (MH⁺).

Paso II

N-[2-(acetilamin)etil]-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi]benzamida

N-[2-(acetilamino)etil]-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzamida (72 mg, 0.112 mmol) fue tratado con 10% CF₃CO₂H en CH₂Cl₂ (3 mL) durante 25 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles fueron removidos en vacio y el residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (0-3.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para para producir el compuesto del título (32 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.14 (s, 1H); 7.04 (dd, *J* = 2.2, 8.5 Hz, 1H); 6.66 (d, *J* = 8.5, 1H); 6.53 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H); 6.49 (dd, *J* = 2.1, 8.7 Hz, 1H); 4.23 (m, 2H); 4.07 (dd, *J* = 7.0, 10.7 Hz, 1H); 3.51 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); 3.39 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H); 3.02 (s, 2H); 2.74 (br.s, 4H); 2.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H); 1.99-1.82 (m, 7H).

APCI-MS: *m/z* 518 (MH⁺).

Ejemplo 83

N-(5-cloro-2-[(2*S*)-3(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-metoxifenil)acetamida

Paso I:

N-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida

Este compuesto fue preparado según lo descrito por Kun Hoe Chung; Kyong Mahn Kim; Jae Nyuon Kim y Eung Kul Ryu, *Synth. Comm.*, 1991, 21 (18&19), 1917-1922, utilizando N-(2-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida como material de inicio.

APCI-MS: *m/z* 216 [MH⁺].

Paso II:

N-[5-cloro-4-metoxi-2-[(2*S*)-oxiran-2-ilmetoxil]fenil]acetamida

A una suspensión de N-(5-cloro-2-hidroxi-4-metoxifenil)acetamida (227 mg, 1.05 mmol) y carbonato de cesio (376 mg, 1.25 mmol) en 1-metil-2-pirrolididona (2 mL) fue adicionado (2*S*)-oxiran-2-ilmetilo 3-nitrobencenosulfonato (301 mg, 1.16 mmol) disuelto en 2-metilo-2-pirrolidina (2mL) por goteo. La suspensión de color café resultante fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue distribuida entre agua y acetato de etilo. La fase organica fue secada sobre sulfato de

magnesio, filtrada y concentrada para producir 280 mg (98%) del compuesto del título.

APCI-MS: m/z 272 [MH⁺].

Paso III

N-(5-cloro-2-(((2S)-3(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4-piperidina]-1'II)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-metoxifenil)acetamida

Una solución de N-(5-cloro-4-metoxi-2-((2S)-oxiran-2-ilmetoxi)fenil)acetamida (101 mg, 0.37 mmol) y 5-cloro-3H-espiro [1-benzofurano-2,4'-piperidina] (83.5 mg, 0.37 mmol) en etanol (10 mL) fue sometido a reflujo durante la noche y luego concentrado. El material crudo fue purificado en C18 (columna "Kromasil", 10 μ m, acetonitrilo/agua 25/75 a 50/50 durante treinta minutos con 0.1% de ácido trifluoracético). Las fracciones puras fueron agrupadas y secadas por congelación para producir 116 mg (51%) del compuesto del título como la sal trifluoracetato.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃)₂CO) δ 8.36 (1H, s); 7.24 (1H, bs); 7.14 (1H, dd); 6.87 (1H, s); 6.76 (1H, d); 4.59-4.52 (1H, m); 4.25-4.15 (2H, m); 3.89-3.40 (6H, m); 3.88 (3H, s); 3.20 (2H, bs); 2.45-2.19 (4H, m); 2.12 (3H, s).

APCI-MS: m/z 495 [MH⁺].

Ejemplo 84

(3S)-N-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'II)-2-hidroxiopropil]oxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida

Paso I:

(3S)-N-(5-cloro-2-hidroxi)fenil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida

5-cloro-1,3-benzoxazol-2-(3H)-ona (577 mg, 0.34 mmol) y (3S)-pirrolidin-3-ol (0.6 mL, 0.74 mmol) fue calentado a 90°C durante dos horas. El aceite rojo solidificado resultante fue purificado en sílice (diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título (768 mg, 88%).

APCI-MS: m/z 257 [MH⁺].

Paso II:

(3S)-N-{5-cloro-2-(2S)-oxiran-2-ilmetoxi}fenil}-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida

Una solución de (3S)-N-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida (232 mg, 0.90 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencenosulfonato (234 mg, 0.90 mmol) y carbonato de cesio (369 mg, 1.13 mmol) en formamida dimetil (9 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue distribuida entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera, y finalmente concentrada. El material crudo fue purificado mediante HPLC en C18 (columna "Kromasil", 10 µm, acetonitrilo/agua 35/65 a 85/15 durante quince minutos), produciendo el compuesto del título (82 mg 29%),

APCI-MS: m/z 313 [MH⁺]

(3S)-N-{5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-propil]oxi}fenil]-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida

Una solución de (3S)-N-{5-cloro-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi}fenil}-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida (63.2 mg, 0.20 mmol) y 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (45.4 mg, 0.20 mmol) en isopropanol

~~232~~

(8 mL) fue agitado a 80°C durante toda la noche. El material concentrado crudo fue purificado mediante HPLC en C18 (columna "Kromasil", 10 µm, acetonitrilo/agua 50/50 a 85/15 durante 45 minutos, con 0.1% ácido trifluoracético). Las fracciones puras fueron agrupadas y secadas por congelamiento para producir el compuesto del título (83% mg, 65%) como sal trifluoracetato.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 9.69 (1H, bs), 9.60 (1H, bs); 8.00 (1H, d); 7.39 (1H, bs); 7.29 (1H, bs); 7.16 (1H, d); 7.00 (1H, dd); 6.78 (1H, d); 4.41-4.34 (1H, m); 4.32 (1H, bs); 4.09-3.97 (2H, m); 3.62-3.40 (7H, m); 3.36-3.16 (4H, m); 3.10 (2H, s); 2.22-2.03 (3H, m); 2.03-1.90 (1H, m); 1.88-1.79 (1H, m).

APCI-MS: m/z 536 [MH⁺]

Ejemplo 85

(3S)-N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]fenilo)-3-hidroxi]piperidina-1-carboxamida

El compuesto del título se preparó utilizando 1,3-benzoxazol-2(3H)-ona mediante métodos análogos a los descritos en el ejemplo 84.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d₆) δ: 9.70 (1H, bs); 9.62 (1H, bs); 7.82 (1H, d); 7.36 (1H, s); 7.29 (1H, bs); 7.00 (2H, dd); 6.91 (1H, t); 6.80 (1H, d); 4.41-4.34 (1H, m); 4.32 (1H, bs); 4.09-3.97 (2H, m); 3.62-3.41 (7H, m); 3.35-3.15 (4H, m); 3.10 (2H, s); 2.22-2.03 (3H, m); 2.03-1.90 (1H, m); 1.88-1.79 (1H, m)

APCI-MS: m/z 502 [MH⁺]

Ejempl 86

N-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]fenilo)-4-hidroxiopiperidina-1-carboxamida

El compuesto del título fue preparado utilizando 1,3-benzoxazol-2(3H)-ona y 4-hidroxiopiperidina por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 84.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.67 (1H, bs); 9.60 (1H, bs); 7.81 (1H, s); 7.63 (1H, d); 7.30 (1H, d); 7.15 (1H, d); 7.06-6.98 (2H, m); 6.91 (1H, dt); 6.80 (1H, d); 4.41-4.28 (2H, m); 4.08-3.95 (2H, m); 3.84-3.75 (2H, m); 3.69 (1H, setp); 3.63-3.41 (3H, m); 3.32-3.04 (4H, m); 3.10 (2H, s); 2.22-1.98 (4H, m); 1.80-1.71 (2H, m); 1.41-1.29 (2H, m)

APCI-MS: m/z 516 [MH⁺]

Ejemplo 87

N-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1',3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil]urea trifluoroacetato (sal)

Paso I:

(2S)-3-(2-aminofenoxi)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propano-2-ol bis clorhidrato (sal)

N-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil] acetamida (117 mg, 0.27 mmol) fue agitado en ácido clorhídrico 1M (2 mL) a 100°C durante dos horas. La solución fue diluida con agua y secada por congelación para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco amorfo (112 mg).

¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 Mhz): δ 7.49-7.44 (m, 1H); 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.21 (bs, 1H); 7.15-7.09 (m, 2H); 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.64-4.52 (m, 1H); 4.21 d, J = 4.8 Hz, 2 H); 3.84-3.65 (m, 2H);

3.49 (dd, $J = 10.3, 13.1$ Hz, 2H); 3.62-3.38 (m, 2H); 3.16 (bs, 2H); 2.33-2.15 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 389 (MH⁺)

Paso II

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)oxi)fenil)urea trifluoroacetato (sal)

Se adicionó a (2S)-3-(2-aminofenoxi)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propan-2-ol bis clorhidrato (46.2 mg, 0.1 mmol) disuelto en ácido acético/agua (1/1 mL) cianato de potasio (16.2 mg, 0.2 mmol) disuelto en agua (0.5 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de purificación mediante HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua conteniendo 0.1% TFA como fase móvil y secado por congelamiento se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco amorfo (43 mg, 78%)

¹H-NMR (400 MHz, acetona- d_6): δ 8.38-8.34 (m, 1H); 7.83 (bs, 1H); 7.25 & 7.21 (s, 1H); 7.14 (d, $J =$ Hz, 1H); 6.93-6.81 (m, 3H); 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); 5.95 (bs, 2H); 4.60-4.52 (m, 1H); 4.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H); 4.07-4.00 (m, 1H); 3.92-3.71 (m, 3H); 3.70-3.40 (m, 3H); 3.30 & 3.22 (s, 2H); 2.44-2.19 (m, 4H)

APCI-MS: m/z 432 (MH⁺)

Ejemplo 88

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)oxi)-4-hidroxifenil)urea trifluoroacetato (sal)

Paso I:**4-amino-3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)fenol bis (trifluoroacetato) (sal)**

El compuesto fue preparado de manera análoga al compuesto del Ejemplo 87, Paso I a partir de N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-hidroxifenil)acetamida (135 mg, 0.3 mmol) y ácido clorhídrico 1M (3mL). Después de purificación mediante HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua conteniendo 0.1% de TFA como fase móvil y secando por congelación el compuesto del subtítulo fue obtenido como un sólido blanco amorfo (150 mg)

¹H-NMR (MeOH-d₄, 400 MHz): δ 7.21 bs, 1H); 7.18 (d, , J = 8.8 Hz, 1H); 7.11 (dd, , J = 2.0, 8.4 Hz, 1H); 6.74 (d, , J = 8.4 Hz, 1H); 6.62 (d, , J = 2.4 Hz, 1H); 6.49 (dd, , J = 2.4, 8.8 Hz, 1H); 4.58-4.49 (m, 1H); 4.13 (d, , J = 4.8 Hz, 2H); 3.8-3.6 (m, 2H); 3.6-3.4 (m, 2H); 3.48 (d, , J = 13.2 Hz, 1H); 3.45 (d, , J = 13.2 Hz, 1H); 3.16 (s, 2H); 2.31-2.17 (m, 4H)

APCI-MS : m/z 405 (MH⁺).

Paso II:**N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-hidroxifenil)urea trifluoroacetato (sal)**

El compuesto fue preparado de manera análoga al compuesto del Ejemplo 87, Paso II, a partir de 4-amino-3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)fenilo bis clorhidrato (63.3 mg, 0.1 mmol) y cianato de potasio (16.2 mg, 0.2 mmol). Después de purificación y secado por congelación el compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco amorfo (51 mg, 90%).

¹H-NMR (400 MHz, acetona- d_6): δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.25 & 7.21 (s, 1H); 7.14 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H); 6.77 (t, J = 8.4 Hz, 1H); 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 6.37 (dd, J = 2.5, 8.8 Hz, 1H); 4.57-4.49 (m, 1H); 4.12 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H); 4.01 (dd, J = 9.7, 5.1 Hz, 1H); 3.95-3.65 (m, 3H); 3.62-3.40 (m, 3H); 3.33 & 3.21 (s, 3H); 2.44-2.20 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 448 (MH⁺).

Ejemplo 89

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-fluorofenil)urea trifluoroacetato (sal)

Paso I:

(2S)-1-(2-amino-5-fluorofenoxi)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propan-2-ol bis clorhidrato (sal)

El compuesto del subtítulo se preparó de manera análoga al compuesto del Ejemplo 87, Paso I a partir de N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-fluorofenil)acetamida (150 mg, 0.27 mmol) y ácido clorhídrico 1M (2 mL).

APCI-MS: m/z 407 (MH⁺).

Paso II:

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-fluorofenil)urea trifluoroacetato (sal)

La solución de reacción obtenida del Paso I fue amortiguada con acetato de amonio (200 mg) disuelto en ácido acético (1 mL). Cianato de potasio (44 mg, 0.54 mmol) disuelto en agua (0.5 mL) se adicionó y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Después se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa utilizando

acetonitrilo/agua conteniendo 0.1% de TFA como fase móvil y secado por congelamiento. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco amorfo (105 mg).

¹H-NMR (MeOH-d₄, 300 MHz): δ 7.70 (dd, , *J* = 8.7, 6.3 Hz, 1H); 7.22-7.19 (m, 1H); 7.11 (dd, , *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H); 6.86 (dd, , *J* = 10.2, 2.7 Hz, 1H); 6.74 (d, , *J* = 8.4 Hz, 1H); 6.69 (ddd, *J* 0 8.4, 8.4, 2.7 Hz, 1H); 4.53-4.43 (m, 1H); 4.09 (d, , *J* = 5.1 Hz, 2H); 3.76-3.62 (m, 2H); 3.46-3.34 (m, 4H); 3.21 & 3.14 (s, 2H); 2.30-2.05 (m, 4H)

APCI-MS: *m/z* 450 (MH⁺).

Ejemplo 90

N-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'piperidina]1')-2-hidroxipropil]oxi]-4-fluorofenil)amino]carbonil]metanosulfonamida trifluoroacetato (sal)

A una solución de 4-nitrofenil clorofornato (50 mg, 0.25 mmol) en DCM (3 mL) DMAP (30 mg, 0.25 mmol) fue adicionado. Después de agitar la mezcla durante cinco minutos metano fonamida (24 mg, 0.25 mmol) y TEA (25 µL, 0.25 mmol) fueron adicionados y la agitación continuó durante una hora. 4-amino-3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]fenol (78 mg, 0.12 mmol) disuelto en DCM (2mL) y TEA 75 µL, 0.75 mmol) fue adicionado y la agitación continuó a temperatura ambiente. La reacción se completó después de dos horas según monitoreo mediante LCMS. Después de la evaporación del solvente el producto crudo fue modificado por medio HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua conteniendo 0.1% de TFA como fase móvil. El compuesto

del título se obtuvo como un sólido blanco amorfo (7 mg) después de secado por congelamiento.

¹H-NMR (Acetona-*d*₆, 300 MHz): δ 8.32 (bs, 1H); 7.91 (d, , *J* = 8.7 Hz, 1H); 7.24 (bs, 1H); 7.14 (dd, , *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H); 6.78 (d, , *J* = 8.6 Hz, 1H); 6.51 (d, , *J* = 2.4 Hz, 1H); 6.43 (dd, , *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H); 4.61-4.52 (m, 1H); 4.11 (dd, , *J* = 9.5, 3.8 Hz, 1H); 3.98 (dd, , *J* = 9.5, 6.4 Hz, 1H); 4.01-3.78 (m, 2H); 3.65 (d, , *J* = 9.4 Hz, 1H); 3.74-3.42 (m, 4H); 3.27 (s, 3H); 3.30-3.15 (m, 2H); 2.43-2.20 (m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 526 (MH⁺).

Empleo 91

(4S)-2-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]-2-hidroxi]propil]oxil]-4-hidroxibenzoil)-isoxazolidin-4-ol trifluoroacetato (sal)

Paso I:

(S)-metil 2-[4-hidroxiisoxazolidin-2-il]carbonilbenzoato

Trietilamina (0.28 ml) fue adicionada a una solución de N-hidroxifalimida (5.00 g, 30 mmol) y (R)-(-)-epiclorihidrina (2.40 ml, 30.6 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) bajo nitrógeno. La mezcla fue agitada a 50°C durante cuarenta y ocho horas, posteriormente (2R)-2-(clorometil)oxirano (0.24 ml) y trietilamina (0.28 ml) fueron adicionados y continuó la agitación a 50°C durante 24 horas. Metanol (10 ml) y adicional trietilamina (4.27 ml) fueron adicionados y la agitación continuó a 50°C durante dos horas. La mezcla fue evaporada bajo presión reducida, el residuo disuelto en solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y extraído con acetato de etilo (6100 ml). Los extractos

orgánicos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado de acetato de etilo para obtener el compuesto del subtítulo (3.4 g).

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 3.66 (1H, d, br); 3.79 (1H, d, br); 3.89-3.99 (1H, m); 3.99-4.10 (1H, m); 4.74-4.81 (1H, m); 7.46 (1H, d); 7.49 (1H, t); 7.62 (1H, t); 7.99 (1H, d)

MS (ESI): m/z 252 [M+H]⁺

Paso II:

clorhidrato de (S)-4-isoxazolidinol

Acido clorhídrico (4M, 15 ml) fue adicionado a (S)-metil-2[4-hidroxiizolidin-2-il]carbonilbenzoato (1.87 g, 7.4 mmol) y la solución calentada bajo reflujo durante tres horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue recristalizado en propan-2-ol para producir el compuesto del subtítulo como agujas blancas (0.78 g).

¹H-NMR (DMSO- d₆; 400 MHz): δ 3.35 (1H, d); 3.47 (1H, dd); 4.03 (1H, dd); 4.07 (1H, d); 4.78-4.81 (1H, m).

Paso III:

(4S)-2-{2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi}-4-[(4-metoxibenzil)oxi]benzoi]isoxazolidina-4-ol

Luego de agitar PS-carbodiimida (1.28 mmol/g) (312 mg, 0.4 mmol) en DCM (5 mL) durante quince minutos ácido 2-[(2S)-3-(5-cloro-1'h,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)2-hidroxi]propil]oxi}-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico (118 mg, 0.2 mmol) disuelto en DCM (2 mL) fue

adicionado y la agitación continuó durante treinta minutos. Una solución de clorhidrato de (S)-4-isoxazolidinol (25 mg, 0.2 mmol) y TEA (70 μ L, 0.5 mmol) en DCM (1 mL) fue adicionado y la agitación continuó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se completó según monitoreo por LCMS. Todos los sólidos fueron filtrados y el filtrado evaporado al vacío. El residuo fue repartido entre acetato de etilo de etilo y agua, la fase orgánica lavada con agua, secada y evaporada en vacío dejando un aceite (93 mg).

APCI-MS: m/z 625 (MH⁺).

Paso IV:

(4S)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxibenzil]isoxazolidin-4-ol trifluoroacetato (sal)

(4S)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[(4-metoxibenzil)oxi]benzil]isoxazolidin-4-ol (93 mg, 0.15 mmol) fue disuelto en una mezcla de TFA/DCM 1/9 (10 mL) y la solución agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la evaporación del solvente en vacío el residuo fue purificado mediante HPLC preparativa utilizando acetonitrilo/agua conteniendo 0.1% de TFA como fase móvil. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco amorfo (18 mg) después del secado por congelamiento.

¹H-NMR (acetona-*d*₆; 300 MHz): δ 7.23 (bs, 1H; 7.22 (d, *J* = 8.2, Hz, 1H); 7.14 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H); 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 6.50 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H); 4.88-4.81 (m, 1H); 4.60-4.48 (m, 1H); 4.15 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H); 4.02 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H); 3.97 (dd, *J* =

11.7, 5.9 Hz, 1H); 3.94-3.87 (m, 2H); 3.86-3.72 (bs, 2H); 3.70 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H); 3.56-3.40 (bs, 2H); 3.41 (dd, $J = 13.5, 9.2$ Hz, 1H); 3.17 (bs, 2H); 2.48-2.14 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 505 (MH⁺).

Ejemplo 92

(4R)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi]isoxazolidin-4-ol trifluoroacetato (sal)

Paso I:

(R)-Metil2-[4-hidroxiisoxazolidin-2-il]carbonilbenzoato

Preparado a partir de (2S)-2-(clorometil)oxirano según el método descrito en el Ejemplo 91, Paso I.

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 3.66 (1H, d, br), 3.79 (1H, d, br), 3.89-3.99 (1H, m), 3.99-4.10 (1H, m), 4.74-4.81 (1H, m), 7.46 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 7.99 (1H, d).

MS(ESI): m/z 252 [M+H]⁺

Paso II:

clorhidrato (R)-4- Isoxazolidinol

Preparado a partir de (R)-metil2-[4-hidroxiisoxazolidin-2-il]carbonilbenzoato siguiendo el procedimiento del Ejemplo 91, Paso II.

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 3.35 (1H, d), 3.47 (1H, dd), 4.03 (1H, dd), 4.07 (1H, d), 4.78-4.81 (1H, m).

Paso III:

(4R)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1',3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibenzil)oxi]benzoi]isoxazolidin-4-ol

El compuesto del subtítulo fue preparado de manera análoga al paso III del Ejemplo 91 a partir de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico (118 mg, 0.2 mmol) y clorhidrato de (R)-4-isoxazolidinol (25 mg, 0.2 mmol).

APCI-MS: m/z 625 (MH⁺).

Paso IV:

(4R)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-hidroxibenzoi]isoxazolidina-4-ol trifluoracetato (sal)

El compuesto del título fue preparado de manera análoga al compuesto del Ejemplo 91, Paso IV a partir de (4R)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]isoxazolidina-4-ol y TFA/DCM 1/9. Después de purificación y secamiento por congelación el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco amorfo (26 mg).

¹H-NMR (acetona-*d*₆, 300 MHz): δ 7.23 (bs, 1H); 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7.14 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H); 6.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H); 6.50 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H); 4.88-4.81 (m, 1H); 4.60-4.48 (m, 1H); 4.15 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H); 4.02 (dd, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H); 3.97 (dd, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 1H); 3.94-3.87 (m, 2H); 3.86-3.72 (bs, 2H); 3.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H); 3.56-3.40 (bs, 2H); 3.41 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Hz, 1H); 3.17 (bs, 2H); 2.48-2.14 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 505 (MH⁺).

Ejemplo 93

(4S)-2-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-benzol)-4-metilisoxazolidina-4-ol trifluoracetato (sal)

Paso I:

2-(((2S)-2-metiloxiranil]metoxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Una mezcla de N-hidroxifthalimida (5.3 g, 32.5 mmol), [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metilo 3-nitrobencensulfonato (5.9 g, 21.6 mmol) y trietilamina (10.6 ml) en diclorometano (15 ml) fue agitado bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción fue vertida sobre una columna de sílice y sometida a elución con diclorometano para producir el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (3.1 g).

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.63 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.76 (1H, d), 4.16 (1H, d), 4.21 (1H, d), 7.73-7.78 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m).

MS (APCI) 234 [M+H]⁺

Paso II:

2-(((2R)-3-cloro-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

2-(((2S)-2-metiloxiranil]metoxi)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (3.0 g, 12.9mmol) fue tratado con ácido clorhídrico concentrado (12 ml) y agitado a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla fue repartida entre agua y diclorometano, los orgánicos fueron secados y purificados mediante cromatografía (EtOAc) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (3.3 g).

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.29 (3H, s), 3.67 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.15 (1H, d), 7.86 (4H, s), 5.24 (1H, s).

Paso III:

244

ácido 2-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-benzoico metil ester

Una solución de 2-[[[(2R)-3-cloro-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi]-1H-isoindol-1,3 (2H)-diona (3.3 g, 12.2 mmol) en metanol (25 ml) fue tratada con trietilamina (3.4 ml) y calentada bajo nitrógeno en reflujo durante una hora. La mezcla fue concentrada hasta sequedad y purificada mediante cromatografía diluyendo con un gradiente de diclorometano a 5% metanol en diclorometano. La pureza quiral del producto fue realizada mediante recristalización dos veces de acetonitrilo para producir el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro (1.92 g).

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.52 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.88 (1H, d), 4.04 (1H, s), 4.34 (1H, d), 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.00 (1H, d).

HPLC: (9010THIP.M) columna 50mm quiracel AD, ee>99%.

Paso IV:**Clorhidrato de (4S)-4-metilo-4-isoxazolidinol**

Una solución de ácido 2-[[[(4S)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-benzoico metil ester (4.9 g, 19.5 mmol) en ácido hidrocórico 2N (30 ml) fue calentada bajo nitrógeno a reflujo durante cuatro horas. Después del enfriamiento el precipitado fue removido por filtración y los licores concentrados hasta sequedad en vacío. El residuo fue triturado con acetonitrilo para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (1.79 g).

244

²⁴⁵
1H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.42 (3H, s), 3.29 (1H, d), 3.41 (1H, dD),
3.87 (1H, d), 4.05 (1H, dd)

Paso V:

(4S)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]-4-metilolisoaxazolidinil-4-ol

El compuesto del subtítulo fue preparado de manera análoga al compuesto del Ejemplo 91, Paso III a partir de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-1-il]-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico (118 mg, 0.2 mmol) y clorhidrato de (4S)-4-metilo-4-isoxazolidinol (28 mg, 0.2 mmol).

APCI-MS: m/z 639 (MH⁺)

Paso VI:

(4S)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi]-4-metilolisoaxazolidin-4-ol trifluoracetato (sal)

El compuesto del título fue preparado a partir del compuesto Ejemplo 91, Paso IV, a partir de (4S)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]-4-metilolisoaxazolidin-4-ol (producto crudo) a partir de (4S)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'-H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]-4-metilolisoaxazolidin-4-ol y TFA/DCM 1/9. Después de purificación y secado por congelación el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco amorfo (33 mg).

¹H-NMR (acetona- d_6 , 300 MHz): δ 7.23 (bs, 1H); 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.14 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H); 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 6.50 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H); 4.59-4.47 (m, 1H); 4.15 (dd, J = 9.8, 5.1 Hz, 1H); 4.06 (dd, J = 9.8, 5.6 Hz, 1H); 3.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 3.86-3.74 (bs, 2H); 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H); 3.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 3.66 (d, J = 11.2 Hz, 1H); 3.65-3.56 (m, 2H); 3.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 3.55-3.40 (m, 2H); 3.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 3.16 (bs, 2H); 2.48-2.14 (m, 4H); 1.48 (s, 3H).
APCI-MS : m/z 519 (MH⁺)

Ejemplo 94

(4R)-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-hidroxi]benzoi]-4-metilisoxazolidin-4-ol trifluoracetato (sal)

Paso I:

2-[[[(2R)-2-metiloxirani]metoxil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Preparado a partir de N-hidroxifitalimida y [(2R)-2-metiloxiran-2-il] metil 3-nitrobenzenesulfonato (Chen., J.; Shum, W., *Tetrahedron Letters*, 1993, 34(48), 7663-6) según el método del Ejemplo 93, Paso I.

¹H-NMR (CDCl₃ ; 400 MHz): δ 1.63 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.76 (1H, d), 4.17 (1H, d), 4.21 (1H, d), 7.73-7.78 (2H, m), 7.82-7.87 (2H, m)

MS (APCI) 234 [M+H]⁺

Paso II:

2-[[[(2R)-3-cloro-2-hidroxi-2-metilopropil]oxil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

Preparado a partir de 2-[[[(2R)-2-metiloxirani]metoxil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona según el método del Ejemplo 93, Paso II.

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.29 (3H, s), 3.67 (1H, d), 3.76 (1H, d), 4.09 (1H, d), 4.15 (1H, d), 7.86 (4H, s), 5.24 (1H, s)

Paso III:

ácido2-[[[(4R)-4-hidroxi-4-metil-2-isoxazolidinil]carbonil]-benzoico metil ester

Preparado a partir de 2-[[[(2R)-3-cloro-2-hidroxi-2-metilopropil]oxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona según el método del Ejemplo 93, Paso III.

¹H-NMR (CDCl₃; 400 MHz): δ 1.52 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.81 (1H, d), 3.88 (1H, d), 4.04 (1H, s), 4.34 (1H, d), 3.92 (3H, s), 7.45 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.62 (1H, t), 8.00 (1H, d)

Paso IV:

Clorhidrato de (4R)-4-metilo-4-isoxazolidinol

Preparado a partir de ácido2-[[[(4R)-4-hidroxi-4-metilo-2-isoxazolidinil]carbonil] benzoico metil ester según el método del Ejemplo 93, Paso IV.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1.42 (3H, s), 3.29 (1H, d), 3.41 (1H, dD), 3.87 (1H, d), 4.05 (1H, dd)

Paso V:

(4R)-2-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]-4-metil}isoxazolidin-4-ol

El compuesto del subtítulo fue preparado de manera análoga al compuesto del Ejemplo 91, Paso III a partir de ácido2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-

metoxibencil)oxi] benzoico (118 mg, 0.2 mmol) y clorhidrato de(4R)-4metil-4-isoxazolidinol (28 mg, 0.2 mmol).

APCI-MS: m/z 639)MH+)

Paso VI:

(4R)-2-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi)-4-metilisoxazolidin-4-ol trifluoracetato (sal)

El compuesto del título fue preparado manera análoga al compuesto del Ejemplo 91, Paso IV, a partir de (4R)-2-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'm,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi)-4-metilisoxazolidin-4-ol y TFA/DCM 1/9. Después de purificación y secado por congelamiento el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco amorfo (30 mg).

¹H-NMR (acetona- d₆, 300 MHz): δ 7.23 (bs, 1H); 7.22)d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.14 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H); 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 6.50 (dd, , J = 8.3, 2.0 Hz, 1H); 4.60-4.48 (m, 1H); 4.15 (dd, , J = 9.5, 4.5 Hz, 1H); 4.03 (dd, J = 9.5, 6.3 Hz, 1H); 3.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.87-3.72 (bs, 2H); 3.82 (d, J = 10.9 Hz, 1H); 3.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 3.69 (d, J = 10.9 Hz, 1H); 3.66 (bs, 1H), 3.56-3.38 (m, 2H); 3.42 (dd, J = 8.8, 13.5 Hz, 1H); 3.17 (bs, 2H); 2.48-2.14 (m, 4H); 1.48 (s, 3H).

APCI-MS: m/z 519)MH+)

Ejemplo 95

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-(metilosulfonil)benzamida trifluoracetato

Pas I:**ter-butil 2-[(2S)-oxirano-2-ilmetoxi]benzoato**

Una mezcla de tert-butil salicilato (2.01g, 10.3 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetilo 3-nitrobenzenosulfonato (2.69 g, 10.4 mmol) y carbonato cesio (4.05g, 12.4 mmol) en dimetiloformamida (20 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue distribuida entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, NaSO₄, filtrada y concentrada en vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea con silica gel (acetato de etilo 40%, heptano 60%) y produjo el compuesto del subtítulo (2.3 g, 89%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.71 (dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H); 7.41 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H); (dd, *J* = 0.8, 7.5 Hz, 1H); 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 4.29 (dd, *J* = 3.2, 11.0 Hz, 1H); 4.06 (dd, *J* = 5.2, 11.0 Hz, 1H); 3.42-3.37 (m, 1H); 2.93-2.89 (m, 1H); 2.86-2.83 (m, 1H)

APCI-MS: *m/z* 251 (MH⁺)

Paso II:**ter-butil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina-1'II]-2-hidroxi)propil]oxi]benzoato**

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (390 mg, 1.6 mmol) y tert-butil 2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (350 mg, 1.6 mmol) en etanol fué calentado en reflujo durante la noche. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue usado sin purificación adicional.

APCI-MS: *m/z* 474 (MH⁺)

Paso III:

ácido 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-((4-metoxibencil)oxi)propil)oxi) benzoico

A una suspensión de hidruro de sodio (170 mg, 4.2 mmol) in THF (10 mL) bajo argon a 0°C, se le añadió *tert*-butil 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil)oxi)benzoato (750 mg, 1.6 mmol) en THF (10 mL) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (250 mg, 1.6 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió sobre hielo y el pH ajustado a 1 con HCl (ac). Fue extraída luego con acetato de etilo, la capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), los volátiles fueron removidos al vacío. El residuo fue purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y se dio el compuesto del subtítulo (91 mg) APCI-MS: m/z 538 (MH⁺)

Paso IV:

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-((4-metoxibencil)oxi)propil)oxi)-N-(metilsulfonil)benzamida

Una mezcla de ácido 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-((4-metoxibencil)oxi)propil)oxi) benzoico (90 mg, 0.17 mmol), N,N-dimetilpiridina-4-amina (22 mg, 0.18 mmol), metanosulfoamida (18 mg, 0.19 mmol) y N-[3-(dimetilamino)propil]-N-etilcarbodiimida clorhidrato (35 mg, 0.18 mmol) en diclorometano (5 ml) fue agitada bajo argon a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue vertida en HCl 1M (ac), las dos capas fueron separadas, la capa acuosa fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, los volátiles

fueron removidos al vacio, el residuo (117 mg) fue usado sin purificación adicional.

APCI-MS: m/z 615 (MH⁺)

Paso V:

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-N-(metilsulfonil)benzamida

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-[(4-metoxibencil)oxil]propil]oxil)-N-(metilsulfonil)benzamida (104 mg, 0.17 mmol) fue agitada en una mezcla de ácido trifluoroacético (500 μ L) y diclorometano (3 ml), a temperatura ambiente durante una hora. Los volátiles fueron removidos al vacio, el residuo fue purificado con HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y se dio el compuesto del subtítulo (31 mg, rendimiento total de los pasos II-V 3.9%).

¹H-NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 7.92 (dd, J = 1.8, 7.8 Hz, 1H); 7.62 (dd, J = 1.8, 8.3 Hz, 1H); 7.28-7.22 (m, 2H); 7.19-7.11 (m, 2H); 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.76-4.69 (m, 1H); 4.42-4.32 (m, 2H); 3.98-3.44 (m, 6H); 3.42 (s, 3H); 3.19 (br.s, 2H); 2.41-2.19 (m, 4H)

APCI-MS: m/z 495 (MH⁺)

Paso VI:

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-N-(metilsulfonil)benzamida trifluoroacetato

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-N-(metilsulfonil)benzamida (31 mg, 0.06 mmol) fue disuelto en diclorometano, se adicionó ácido trifluoroacético (100 μ L). Los volátiles fueron removidos al vacio y el compuesto del subtítulo (35 mg) fue obtenido.

APCI-MS: m/z 495 (MH⁺)

252

Ejempl 96

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-1H-tetrazol-5-ilbenzamida bis(trifluoroacetato)

Paso I:

ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] benzoico clorhidrato

Una mezcla de *tert*-butil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]benzoato (200 mg, 0.42 mmol) y HCl acuoso concentrado (3 ml) en diclorometano (25 ml) fue agitado a temperatura ambiente por 48 horas. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo café fue usado sin purificación adicional.

APCI-MS: m/z 418 (MH⁺)

Paso II:

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-1H-tetrazol-5-ilbenzamida bis(trifluoroacetato)

Una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]benzoico clorhidrato (110 mg, 0.24 mmol), 1H-tetrazol-5-amina (27 mg, 0.26 mmol) y PS-Carbodilimida (850 mg, 1 mmol) fue agitada en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado con HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético), y dio el compuesto del subtítulo (23 mg, rendimiento total de los pasos I-II 11%).

¹H-NMR (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ 11.43 (br.s, 1H); 8.03 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H); 7.65 (dd, *J* = 1.9, 7.1 Hz, 1H); 7.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 7.25-7.17 (m, 2H);

7.14 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H); 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); 4.85-4.78 (m, 1H); 4.52-4.39 (m, 2H); 3.98-3.76 (m, 2H); 3.75-3.67 (m, 2H); 3.66-3.50 (m, 2H); 3.22 (br.s, 2H); 2.47-2.32 (m, 2H); 2.31-2.20 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 485 (MH⁺)

Ejemplo 97

3-[[**(2S)**-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[[**(3R)**-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol bis(trifluoroacetato) (sal)

Paso I:

(2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-{2-[[**(3R)**-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenoxi]propan-2-ol

Una mezcla de PS-carbodiimida (530 mg, 0.68 mmol) y diclorometano (6 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos, una solución de ácido 2-[[**(2S)**-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato (200 mg, 0.32 mmol) en NMP (1 ml) y diclorometano (2 ml) fue agregada, la mezcla fue agitada durante 30 minutos, una solución de **(3R)**-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina (48 mg, 0.42 mmol) en diclorometano (2 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, filtrada; el filtrado fue lavado con salmuera, secado con sulfato de sodio. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo se usó sin ninguna purificación adicional.

APCI-MS: m/z 650 (MH⁺)

254

Paso II:

3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-([(3R)-3-isopropilpirrolidin-1-il]carbonil]fenol bis(trifluoroacetato)

A una solución de (2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-{2-([(3R)-3-isopropilpirrolidin-1-il]carbonil)-5-[(4-metoxibencil]oxi]fenoxi]propan-2-ol (producto crudo del paso anterior) y diclorometano (3 ml) se le agrego ácido trifluoroacético (600 µl). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora, los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y dio (60 mg, rendimiento total de los pasos I-II 25%) del compuesto del subtítulo.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.22 (s, 1H); 7.15-7.11 (m, 2H); 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.64-6.60 (m, 1H); 6.53-6.49 (m, 1H); 4.63-4.49 (m, 2H); 4.17-3.96 (m, 4H); 3.96-3.72 (m, 4H); 3.71-3.38 (m, 6H); 3.17 (br. s, 2H); 3.00 (br. s, 3H); 2.94 (br.s, 3H); 2.60-2.18 (m, 6H).

APCI-MS: m/z 530 (MH⁺)

Ejemplo 98

3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-([(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol bis(trifluoroacetato)

El compuesto del título fue preparado usando (3S)-N,N-dimetilpirrolidina-3-amina como fue descrito en el ejemplo 97.

¹H-NMR (Acetona-d₆, 300 Hz): δ 7.25-7.20 (m, 1H); 7.16-7.11 (m, 2H); 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.63-6.58 (m, 1H); 6.54-6.48 (m, 1H); 4.70-4.52 (m, 1H); 4.20-3.98 (m, 3H); 3.96-3.72 (m, 4H); 3.70-3.36 (m, 6H); 3.17 (bs, 2H); 3.00 (s, 3H); 2.62-2.16 (m, 6H)

APCI-MS: *m/z* 530 (MH⁺)

Ejemplo 99

(3S)-1-(5-cloro-2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-hidrobencilo]pirrolidina-3-ol trifluoroacetato

Paso I:

Metil 5-cloro-2,4-dihidroxibenzoato

Preparado a partir de metil 2,4-dihidroxibenzoato usando el procedimiento descrito por Anderson, W.K., et al., *J. Med. Chem.* 1996, 39, 46 – 55.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.85 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)

Paso II:

Metil 5-cloro-2-hidroxi-4-[(4-metoxibenzil)oxi]benzoato

A una solución de metil 5-cloro-2,4-dihidroxibenzoato (0.41 g, 2 mmol) en acetona se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0.32 g, 2 mmol) y K₂CO₃ (0.28 g, 2 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 3 días, luego enfriada a temperatura ambiente. El material inorgánico fue removido por filtración. El solvente fue destilado al vacío, y el residuo fue cristalizado a partir de metanol para obtener un sólido blanco (0.37 g, 60%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.89 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.09 (s, 2H); 3.92 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)

Paso III:

Metil 5-cloro-4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato

A una solución de metil 5-cloro-2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (0.37 g, 1.16 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil 3-nitrobencensulfonato (0.30 g, 1.16 mmol) y carbonato de cesio (0.45 g, 1.4 mmol) en dimetilformamida (15 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue separada entre agua y acetato de etilo, y la fase orgánica fue lavada dos veces con agua y una vez con salmuera, y finalmente concentrada. El material crudo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (efluente: acetato de etilo/n-heptano), produciendo el compuesto del título (0.33, 74%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.91 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 379 (MH⁺)

Paso IV:

Metil 5-cloro-2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato trifluoroacetato (sal)

Una solución de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (100 mg, 0.45 mmol) y metil 5-cloro-4-[(metoxibencil)oxi]-2-[(2S)-oxirano-2-ilmetoxi]benzoato (170 mg, 0.45 mmol) en etanol (5 ml) fue sometida a reflujo por 6 horas. El

solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de HPLC (eluyente: [acetonitrilo/agua + 0.1% TFA]) para lograr un sólido incoloro (218 mg, 67%).

APCI-MS: m/z 602 (MH⁺)

Paso V:

ácido 5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato

A una mezcla de metil 5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoato trifluoroacetato (220 mg, 0.3 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de potasio (4g) y agua (4ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas se ajustó el pH a 1 con HCl acuoso (37%) se extrajo con acetato de etilo, secada con sulfato de sodio. Los volátiles fueron removidos al vacío, el compuesto del subtitulado (180 mg) no requirió purificación adicional.

APCI-MS: m/z 588 (MH⁺)

Paso VI:

(3S)-1-[5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoil]piperidina-3-ol trifluoroacetato

Una mezcla de PS-carbodiimida (250 mg, 0.32 mmol) y diclorometano (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos, se le añadió una solución de ácido 5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato (100 mg, 0.16 mmol) en NMP (0.5 ml) y diclorometano (1 ml) la mezcla fue agitada por

30 minutos, se adicionó una solución de (3S)-pirrolidin-3-ol (18mg, 0.21mmol) en diclorometano (1mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, filtrada, el filtrado fue lavado con salmuera y secado con sulfato de sodio. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1 % ácido trifluoroacético), y dio (45 mg) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 657 (MH⁺)

Paso VII:

(3S)-1-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-hidroxibenzoil)pirrolidin-3-ol trifluoroacetato

A una solución de (3S)-1-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)benzoil)pirrolidina-3-ol trifluoroacetato (45 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos, los volátiles fueron removidos al vacío. El residuo fue purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético), y dio (22 mg, rendimiento total de los pasos V-VII 11%) del compuesto del subtítulo.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.24-7.22 (m, 2H); 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.68 (d, J = 13.7 Hz, 1H); 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 4.56-4.46 (m, 2H); 4.44-4.39 (m, 1H); 4.17-4.02 (m, 2H); 3.87-3.72 (m, 2H); 3.70-3.60 (m, 2H); 3.60-3.26 (m, 7H); 3.16 (br.s, 2H); 2.45-2.16 (m, 4H); 2.03-1.80 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 537 (MH⁺)

Ejempl 100

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-il]carbonil]fenol trifluoroacetato

Paso I:

(2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-(5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[[[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-il]carbonil]fenoxi])propan-2-ol

Una mezcla de PS-carbodiimida (277 mg, 0.35 mmol) y diclorometano (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos, una solución de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato (100 mg, 0.16 mmol) en NMP (0.5 ml) y diclorometano (1 ml) fue añadida; la mezcla fue agitada por 30 minutos; una solución de (3S)-3-metoxipirrolidina (27 mg, 0.27 mmol) en diclorometano (1 ml) fue añadida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, filtrada; el filtrado fue lavado con salmuera y secado con sulfato de sodio. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y dio (35 mg) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 637 (MH⁺)

Paso II:

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-il]carbonil]fenol trifluoroacetato

A una solución de (2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-(5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[(3S)-3-metoxipirrolidin-1-il]carbonil)fenoxi)propan-2-ol (35 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas, los volátiles fueron removidos y el residuo fue purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y dio 25 mg (rendimiento total de los pasos I-II 25%) del compuesto del subtítulo.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H); 7.16-7.10 (m, 2H); 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 6.64-6.61 (m, 1H); 6.52 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H); 4.54-4.45 (m, 1H); 4.17-3.95 (m, 3H); 3.88-3.70 (m, 2H); 3.69-3.60 (m, 2H); 3.60-3.42 (m, 4H); 3.40-3.31 (m, 3H); 3.26 (s, 2H); 3.17 (br.s, 2H); 2.46-2.17 (m, 4H); 2.10-1.92 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 517 (MH⁺)

Ejemplo 101

3-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol trifluoroacetato

Paso I:

(2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-{2-[(2R)-2-hidroximetil]pirrolidina-1-il]carbonil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenoxi)propan-2-ol

Una mezcla de PS-carbodiimida (280 mg, 0.36 mmol) y diclorometano (2.5 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos; una solución de ácido 2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico clorhidrato (100 mg, 0.16

mmol) en NMP (0.6 ml) y diclorometano (1 ml) fue añadida, la mezcla fue agitada por 30 minutos; una solución de (2R)-pirrolidina-2-ilmetanol (30 mg, 0.30 mmol) en diclorometano (1 ml) fue añadida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y filtrada. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y dio (51 mg) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 637 (MH⁺)

Paso II:

3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil)oxil)-4-(((2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)carbonil)fenol trifluoroacetato

A una solución de (2S)-1-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-(2-(((2R)-2-hidroximetil)pirrolidina-1-il)carbonil)-5-[(4-metoxibencil)oxil]fenoxi)propan-2-ol (51 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos; los volátiles fueron removidos, el residuo fue purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y dio 20 mg (rendimiento total de los pasos I-II 20%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H); 7.15-7.10 (m, 2H); 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 6.60-6.57 (m, 1H); 6.50 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H); 4.58-4.48 (m, 1H); 4.32-4.24 (m, 1H); 4.14-4.06 (m, 2H); 3.90-3.60 (m, 4H); 3.60-3.40 (m, 4H); 3.32-3.20 (m, 2H); 3.16 (br.s, 2H); 2.46-2.16 (m, 4H); 1.95-1.66 (m, 2H); 1.35-1.29 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 517 (MH⁺)

Ejemplo 102

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil] ox]-4-[[[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carb nil]fenol trifluoroacetato

El compuesto del título fue preparado como fue descrito en el Ejemplo 101 usando (2R)-pirrolidina-2-ilmetanol.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H); 7.16-7.05 (m, 2H); 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.64-6.57 (m, 1H); 6.50 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H); 4.60-4.51 (m, 1H); 4.30-4.22 (m, 1H); 4.14-4.10 (m, 2H); 3.90-3.72 (m, 2H); 3.70-3.24 (m, 8H); 3.17 (br.s, 2H); 2.44-2.14 (m, 4H); 1.92-1.68 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 517 (MH⁺)

Ejemplo 103

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]ox]-4-[[[3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol trifluoroacetato

El compuesto del título fue preparado como fue descrito en el Ejemplo 101 pirrolidina-3-ilmetanol clorhidrato.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H); 7.16-7.08 (m, 2H); 6.80-6.75 (m, 1H); 6.67-6.62 (m, 1H); 6.53-6.48 (m, 1H); 4.52-4.44 (m, 1H); 4.17-4.02 (m, 2H); 3.90-3.10 (m, 15H); 2.50-2.16 (m, 4H); 2.02-1.68 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 517 (MH⁺)

Ejemplo 104

1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]ox]-4-hidroxi]benzoil)-D-prolinamida trifluoroacetato

Paso I:**1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)benzoi)-D-prolinamida**

Una mezcla de PS-carbodiimida (280 mg, 0.36 mmol) y diclorometano (2.5 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos; una solución de ácido 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-((4-metoxibencil)oxi) benzoico clorhídrico (100 mg, 0.16 mmol) en NMP (0.6 ml) y diclorometano (1 ml) fue añadido. La mezcla fue agitada por 30 minutos; una solución de D-prolinamida (29 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (1 ml) fue añadida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche y filtrada. Volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado usando HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y se obtuvo (68 mg) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 650 (MH⁺)

Paso II:**1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi benzoil)-D-prolinamida trifluoroacetato**

A una solución de 1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)benzoil)-D-prolinamida (68 mg, 0.10 mmol) en diclorometano se le añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos, volátiles fueron removidos, el residuo fue purificado usando HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y se obtuvo 28 mg (rendimiento global de los pasos I-II 27%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H); 7.22-7.16 y 6.84-6.54 (m, 3H); 7.15-7.10 y 7.06-7.02 (m, 2H); 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 6.53-6.48 y 6.46-6.41 (m, 1H); 4.62-4.47 (m, 2H); 4.16-4.02 (m, 2H); 3.92-3.42 (m, 8H); 3.34-3.22 (m, 2H); 3.16 (br.s, 2H); 2.46-2.14 (m, 4H); 2.12-1.76 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 530 (MH⁺)

Ejemplo 105

N-(4-hidroxi-2-(((2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi)fenil)acetamida trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado a partir de 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] como fue descrito en el Ejemplo 27.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.52 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.404 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.94-3.39 (m, 6H), 3.15 (s, 2H), 2.45-2.15 (m, 4H), 2.09 (s, 3H)

APCI-MS: *m/z* 413 (MH⁺)

Ejemplo 106

N-(4-hidroxi-2-(((2S)-2-hidroxi-3-(5-metil-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)- propil]oxi)fenil)acetamida trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado a partir de 5-Metil-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] como fue descrito en el Ejemplo 27.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.56 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 6.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),

6.41 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 3.8$ Hz, 2H), 3.92-3.38 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.42-2.13 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)

APCI-MS: m/z 427 (MH⁺)

Ejemplo 107

N-(5-cloro-2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi)-4-metoxifenil)acetamida trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado a partir de 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] como fue descrito en el Ejemplo 83.

¹H-NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9.61 (br. s, 1H), 9.02 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H); 7.11 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.66-3.12 (m, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.23-1.94 (m, 7H)

APCI-MS: m/z 461 (MH⁺).

Ejemplo 108

N-(5-cloro-4-hidroxi-2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi)fenil)acetamida trifluoroacetato (sal)

A una solución agitada de N-(5-cloro-2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi)-4-metoxifenil)acetamida trifluoroacetato (116 mg, 0.2 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0° C se le añadió una solución de BBr₃ (1M en diclorometano, 2 ml, 2 mmol) bajo argón. La agitación continuó a 0° C por 6 horas, luego la mezcla fue rápidamente detenida con metanol. El solvente fue removido al vacío, el residuo purificado usando HPLC (eluyente: [acetonitrilo/agua + 0.1% TFA]) para obtener un sólido incoloro. (12 mg, 10%).

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H); 6.75 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.93-3.19 (m, 8H), 3.16 (s, 2H), 2.43-2.15 (m, 4H), 2.11 (s, 3H)

APCI-MS: m/z 447 (MH⁺).

Ejemplo 109

(3S)-N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-metoxifenil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado usando 6-metoxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona como fue descrito en el Ejemplo 84.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.74 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 6.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.64-3.40 (m, 8H), 3.16 (s, 2H), 2.44-2.16 (m, 4H), 2.09-1.89 (m, 2H)

APCI-MS: m/z 532 (MH⁺).

Ejemplo 110

(3S)-N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxifenil)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato (sal)

A una solución agitada de (3S)-N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-metoxifenil)-3-

hidroxipirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato (59 mg, 0.09 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0° C se le añadió una solución de BBr₃ (1M en diclorometano, 1.8 ml, 1.8 mmol) sobre argón. La agitación continuó a 0° C durante 4 horas, luego la mezcla de la reacción fue rápidamente detenida con metanol. El solvente fue removido al vacío, el residuo purificado usando HPLC (eluyente: [acetonitrilo/agua +0.1% TFA]) para lograr un sólido incoloro (30 mg, 53%).

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.52 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); 6.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.90-3.21 (m, 10H), 3.16 (s, 2H), 2.42-2.16 (m, 4H), 2.09-1.90 (m, 2H)

APCI-MS: *m/z* 518 (MH⁺).

Ejemplo 111

(3S)-1-(4-hidroxi-2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)- propil]oxi]benzoi)pirrolidin-3-ol trifluoroacetato (sal)

Paso I:

Metil 2-([(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)- propil]oxi)-4-[(4-metoxibenzil)oxi]benzoato trifluoroacetato (sal)

Una solución de 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] 50 mg, 0.26 mmol) y metil-metil-4-[(4-metoxibenzil)oxi]-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (91 mg, 0.26 mmol) en etanol (3 ml) fue sometida a reflujo por 6 horas. El solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo fue purificado usando HPCL (eluyente: [acetonitrilo/agua +0.1% TFA]) para lograr un sólido incoloro (103 mg, 61%).

APCI-MS: *m/z* 534 (MH⁺)

Paso II:

ácido 2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-propil]oxi]-4-[(4-metoxibenzil)oxi] benzoico clorhidrato

A una mezcla de metil 2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-propil]oxi]-4-[(4-metoxibenzil)oxi]benzoato trifluoroacetato (103 mg, 0.16 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió una solución de NaOH acuoso 10N (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche, el pH se ajustó a 1 con solución acuosa de HCl (2M), extraída con acetato de etilo, secada con sulfato de sodio. Volátiles fueron removidos al vacío para lograr el compuesto del subtítulo, el cual fue usado sin ninguna purificación adicional.

APCI-MS: m/z 520 (MH⁺)

Paso III:

(3S)-1-(4-hidroxi-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-propil]oxi] benzoil]pirrolidin-3-ol trifluoroacetato (sal)

Una mezcla de PS-carboidilimida (250 mg, 0.32 mmol) y diclorometano (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos; luego ácido 2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-propil]oxi]-4-[(4-metoxibenzil)oxi] benzoico clorhidrico (89 mg, 0.16 mmol) fue añadido y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Una solución de (3S)-pirrolidin-3-ol (14 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (1 ml) fue añadida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas y filtrada. Ácido trifluoroacético (10% en diclorometano, 5 ml) fue añadido, y la agitación continuó durante 1 hora a temperatura ambiente. Volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue

purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y se obtuvo 14 mg (rendimiento global de los pasos II-III 15%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 6.51 (dt, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H); 4.49 (s, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.17-4.00 (m, 3H); 3.87-3.25 (m, 8H), 3.12 (s, 2H); 2.45-2.12 (m, 4H); 2.10-1.85 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 469 (MH⁺).

Ejemplo 112

ácido 2-[(2*S*)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-5-metil benzoico clorhidrato

Paso I:

Metil 5-metil-2-[(2*S*)-oxirano-2-ilmetoxi]benzoato

Una solución de metil 2-hidroxi-5-metilbenzoato (0.166 g, 1 mmol), (2*S*)-oxirano-2-ilmetil 3-nitrobencenosulfonato (0.26 g, 1 mmol) y carbonato de cesio (0.39 g, 1.2 mmol) en dimetilformamida (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue repartida en agua y acetato de etilo, y la fase orgánica fue lavada dos veces con agua y una vez con salmuera y finalmente concentrada. El material crudo fue purificado por cromatografía instantánea con silica gel (eluyente: acetato de etilo/*n*-heptano), produciendo el compuesto del título (0.16 g, 72%) como un aceite incoloro.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 11.2, 3.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); 3.38 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)

Pas II:**Metil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-5-metilbenzoato trifluoroacetato (sal)**

Una solución de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (112 mg, 0.5 mmol) y metil 5-metil-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (111 mg, 0.5 mmol) en etanol (5 ml) fue sometida a reflujo por 6 horas. El solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC (eluyente: [acetonitrilo/agua +0.1% TFA]) para lograr un sólido incoloro (153 mg, 54%).

APCI-MS: m/z 446 (MH⁺)

Paso III:**ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-5-metil benzoico clorhidrato**

A una mezcla de metil 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-5-metilbenzoato trifluoroacetato (153 mg, 0.27 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió una solución acuosa de NaOH 10 N (1 ml) y agua (1 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, el pH fue ajustado a 1 con solución acuosa de HCl (2M), extraída con acetato de etilo, secada con sulfato de sodio. Volátiles fueron removidos al vacío para lograr el compuesto el subtítulo (123 mg, 96%).

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.27 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 3.72 (br. s, 2H), 3.67 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.51 (br. s, 2H); 3.43 (dd, J = 13.5, 8.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.47 (br. s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (br. s, 2H)

APCI-MS: m/z 423 (MH⁺)

Ejemplo 113

ácido 2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-metoxibenzoico clorhidrato

El compuesto del título fue preparado usando metil 2-hidroxi-4-metoxibenzoato como fue descrito en el Ejemplo 112.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 2H); 6.65 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.73 (br. s, 2H), 3.67 (dd, J = 13.4, 1.9 Hz, 1H), 3.58-3.45 (m, 2H), 3.41 (dd, J = 13.5, 8.7 Hz, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.24 (br. d, J = 14.0 Hz, 2H)

APCI-MS: m/z 448 (MH⁺)

Ejemplo 114

(3S)-1-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-5-metilbenzoil)pirrolidin-3-ol trifluoroacetato (sal)

Una mezcla de PS-carbodiimida (78 mg, 0.1 mmol) y diclorometano (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos, luego ácido 2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-5-metilbenzoico clorhidrato (23 mg, 0.05 mmol) fue agregada, y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Una solución de (3S)-pirrolidin-3-ol (5 mg, 0.05 mmol) en diclorometano (1 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas y filtrada. Volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y se obtuvo (6 mg, 21%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.17 (s, 2H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49

(m, 1H), 4.39 (m, 1H); 4.15 (m, 2H), 3.98 (m, 3H), 3.63 (dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz, 2H), 3.59-3.40 (m, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.75-2.49 (m, 4H), 2.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 4H)

APCI-MS: m/z 501 (MH⁺)

Ejemplo 115

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-metoxibenzoil)pirrolidin-3-ol trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado a partir de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-metoxibenzoico clorhidrato como fue descrito en el Ejemplo 114.

¹H-NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.60 (dt, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.85-3.25 (m, 8H), 3.16 (s, 2H), 2.35 (br. s, 2H), 2.21 (br. s, 2H)

APCI-MS: m/z 517 (MH⁺)

Ejemplo 116

ácido 5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] benzoico clorhidrato

El compuesto del título fue preparado usando metil 5-cloro-2-hidroxibenzoato como fue descrito en el Ejemplo 112.

¹H-NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 7.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.73 (br. s,

2H), 3.69 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.54 (br. s, 2H), 3.45 (dd, $J = 13.5, 8.9$ Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 2.46 (br. s, 2H), 2.24 (br. d, $J = 12.3$ Hz, 2H)

APCI-MS: m/z 452 (MH^+)

Ejemplo 117

(3S)-1-(5-cloro-2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]benzoi)pirrolidin-3-ol trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado a partir de ácido 5-cloro-2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} benzoico clorhidrato como lo fue descrito en el Ejemplo 114.

^1H -NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 7.39 (dt, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 4.1, 2.8$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.23-1.06 (m, 3H), 3.76-3.14 (m, 12H), 2.33 (br.s, 2H), 2.23 (br. s, 2H)

APCI-MS: m/z 521 (MH^+)

Ejemplo 118

ácido 2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-5- fluorobenzoi co clorhidrato

El compuesto del título fue preparado usando metil 5-fluoro-2-hidroxibenzoato como fue descrito en el Ejemplo 112.

^1H -NMR (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 7.56 (dd, $J = 8.9, 3.2$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.72 (br. s, 2H), 3.68 (br. d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 3.51 (br.s, 1H), 3.41 (dd, $J = 13.4, 9.0$ Hz, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.53 (br. s, 2H), 2.22 (br. s, 2H)

APCI-MS: m/z 436 (MH⁺)

Ejemplo 119

(3S)-1-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-5-fluorobenzol)pirrolidin-3-ol trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado a partir de ácido 5-fluoro-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi) benzoico clorhidrato como fue descrito en el Ejemplo 114.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.70-3.13 (m, 12H), 2.32 (br. s, 2H), 2.23 (br. s, 2H)

APCI-MS: m/z 505 (MH⁺)

Ejemplo 120

N-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)fenil)pirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato (sal)

El compuesto del título fue preparado usando 1,3-benzoxazol-2(3H)-ona y pirrolidina como fue descrito en el Ejemplo 84.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.14 (m, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.82 (br. s, 2H), 3.61 (br. d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.55-3.42 (m, 8H), 3.18 (s, 2H), 2.35 (br. s, 2H), 2.25 (br. s, 2H), 1.93 (m, 4H)

APCI-MS: m/z 486 (MH⁺).

Ejemplo 121

Metil 4-(acetilamino)-3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)benzoato trifluoroacetato (sal)

Paso I:**Metil 4-(acetilamin)-3-hidroxi benzoato**

Una solución de metil 3-hidroxi-4-nitrobenzoato (0.78 g, 3.96 mmol) en THF (40 ml) con Pd sobre carbon (10%, 0.15 g) fue agitada en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante toda la noche. La mezcla fue filtrada a través mediante celite. El solvente fue removido al vacío. El residuo fue puesto en agua (20 ml), y se le añadió anhídrido acético (0.5 ml, 5.29 mmol). La mezcla fue agitada vigorosamente a 65°C durante 30 minutos. Después se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado fue recolectado por filtración, lavado con agua, y secado. Polvo blanco (0.64 g, 77%).

Paso II:**Metil 4-(acetilamino)-3-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato**

Una solución de metil 4-(acetilamino)-3-hidroxi benzoato (0.209 g, 1 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencenosulfonato (0.26 g, 1 mmol) y carbonato de cesio (0.39 g, 1.2 mmol) en dimetilformamida (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue repartida en agua y acetato de etilo, y la fase orgánica fue lavada dos veces con agua y una con salmuera, y finalmente concentrada. El material crudo fue purificado por cromatografía instantánea con silica gel (eluyente: acetato de etilo/n-heptano), produciendo el compuesto del subtítulo (96 mg, 36%) como un aceite incoloro.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 11.3, 2.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.96 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 4.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H)

APCI-MS: m/z 266 (MH^+).

Paso III:**Metil 4-(acetilamino)-3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]benzoato trifluoroacetato (sal)**

Una solución de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (81 mg, 0.36 mmol) y metil 4-(acetilamino)-3-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (96 mg, 0.36 mmol) en etanol (5 ml) fue sometida a reflujo por 5 horas. El solvente fue destilado bajo presión reducida. El residuo fue purificado por HPLC (eluyente: [acetonitrilo/agua +0.1% TFA]) para lograr un sólido incoloro (177 mg, 82%).

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.93-3.69 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.44-2.22 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)

APCI-MS: m/z 489 (MH⁺).

Ejemplo 122**ácido 4-(acetilamino)-3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi] benzóico trifluoroacetato (sal)**

A una solución agitada de metil 4-(acetilamino)-3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]benzoato trifluoroacetato sal (175 mg, 0.29 mmol) en etanol (4 ml) se añadió NaOH acuoso 2 M (4 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego el pH fue ajustado a 5 con la adición de TFA. La mezcla fue concentrada al vacío y purificada por HPLC (eluyente: [acetonitrilo/agua +0.1% TFA]) para lograr un sólido incoloro (114 mg, 67%).

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.96 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5,

2.1 Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.96-3.42 (m, 6H), 3.21 (s, 2H), 2.48-2.21 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)

277

APCI-MS: m/z 475 (MH^+).

Ejemplo 123

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-3'-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi)fenil)acetamida

El compuesto del título fue preparado como fue descrito en el Ejemplo 27 a partir de 5-cloro-3'-fluoro-3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina) (57.3 mg, 0.212 mmol) y 4-((acetilamino)-3-(2S)-oxiran-2-ilmetoxi)fenil acetato (51.2 mg, 0.216 mmol) para obtener 18 mg (18%) del compuesto del título.

APCI-MS: m/z 465 ($M+H$)+

Ejemplo 124

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxiopropil)benzamida

A una carbodiimida enlazada a resina (60 mg, 0.08 mmol) se le permitió dilatarse en diclorometano (0.5 ml) durante 30 minutos. ácido 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[[4-metoxibenzil]oxi] benzoico (24.7 mg, 0.045 mmol, 0.3 M en 1-metil-2-pirrolidinona) fue añadida y después de 30 minutos adicionales 1-aminopropan-2-ol (0.21 ml, 0.3 M en 1-metil-2-pirrolidinona) fue añadida. Después de reaccionar durante la noche a temperatura ambiente, la resina fue filtrada y lavada con varias porciones de diclorometano. Las capas orgánicas fueron combinadas y evaporadas. El material crudo de 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-(2-hidroxiopropil)-4-[[4-metoxibenzil]oxi]benzamida fue disuelto en ácido

278

trifluoroacético/diclorometano (1.2 ml, 70/30) y agitado durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes fueron evaporados y el material crudo resultante fue purificado en C18 con acetonitrilo/agua 0.1% ácido trifluoroacético como fase móvil. Fracciones puras fueron recolectadas, agrupadas y evaporadas para dar el compuesto del título como trifluoroacetato.

APCI-MS: m/z 490 [MH⁺]

Los siguientes compuestos en los Ejemplos 125 al 166 fueron preparados por métodos análogos al método descrito en el Ejemplo 124.

Ejemplo 125

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)benzamida

APCI-MS: m/z 505 [MH⁺]

Ejemplo 126

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-N-ciclopentil-4-hidroxybenzamida

APCI-MS: m/z 501 [MH⁺]

Ejemplo 127

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-metoxietíl)benzamida

APCI-MS: m/z 491 [MH⁺]

Ejemplo 128

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxifenil)benzamida

APCI-MS: m/z 525 [MH⁺]

Ejemplo 129

N-(tert-butil)-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofuran -2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-benzamida

APCI-MS: m/z 489 [MH⁺]

Ejemplo 130

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)benzamida

APCI-MS: m/z 491 [MH⁺]

Ejemplo 131

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-isobutilbenzamida

APCI-MS: m/z 489 [MH⁺]

Ejemplo 132

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida

APCI-MS: m/z 530 [MH⁺]

Ejemplo 133

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-hidroxi-benzamida

APCI-MS: m/z 507 [MH⁺]

Ejemplo 134

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilbenzamida

APCI-MS: m/z 491 [MH⁺]

Ejemplo 135

Metil N-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi)serinato

APCI-MS: m/z 535 [MH+]

Ejemplo 136

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-(1-etil)propil]-4-hidroxi]benzamida

APCI-MS: m/z 503 [MH+]

Ejemplo 137

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-(tetrahidrofuran-2-il)metil]benzamida

APCI-MS: m/z 517 [MH+]

Ejemplo 138

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2,2-dimetil]propil]benzamida

APCI-MS: m/z 533 [MH+]

Ejemplo 139

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-[[[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il]metil]-4-hidroxi]benzamida

APCI-MS: m/z 569 [MH+]

Ejemplo 140

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metil]propil]benzamida

APCI-MS: m/z 519 [MH+]

Ejemplo 141

3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[[4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 546 [MH⁺]

Ejemplo 142

3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 531 [MH⁺]

Ejemplo 143

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-[5-(1,1-dimetilpropil)-2-hidroxi]fenil]-4-hidroxi benzamida

APCI-MS: m/z 595 [MH⁺]

Ejemplo 144

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-[3-(1-hidroxietyl)fenil] benzamida

APCI-MS: m/z 553 [MH⁺]

Ejemplo 145

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi benzamida

APCI-MS: m/z 487 [MH⁺]

Ejemplo 146

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-pirrolidin-1-il benzamida

APCI-MS: m/z 502 [MH⁺]

Ejemplo 147

N-[(1R,4S)-biclclo[2.2.1]hept-2-il]-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi]benzamida

APCI-MS: m/z 527 [MH+]

Ejemplo 148

4-(4-clorofenil)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi]benzoi)l)piperidin-4-ol

APCI-MS: m/z 627 [MH+]

Ejemplo 149

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-feniletil)benzamida

APCI-MS: m/z 553 [MH+]

Ejemplo 150

1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi]benzoi)-4-fenil)piperidin-4-ol

APCI-MS: m/z 593 [MH+]

Ejemplo 151

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-ilcarbonil)]fenol

APCI-MS: m/z 549 [MH+]

Ejemplo 152

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil)]fenol

APCI-MS: m/z 531 [MH+]

Ejemplo 153

1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi

283

hidroxipropil]oxi)-4-hidroxi

benzoli)-N,N-dimetilprolinamida

APCI-MS: m/z 558 [MH+]

Ejemplo 154

metil(4R)-1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-

piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-hidroxi

benzoli)-4-hidroxiprolinato

APCI-MS: m/z 561 [MH+]

Ejemplo 155

(3R)-1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-

il)-2-hidroxipropil]oxi)-4-hidroxi

benzoli)piperidin-3-ol

APCI-MS: m/z 517 [MH+]

Ejemplo 156

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi)-4-hidroxi

N-(2-hidroxiciclohexil)benzamida

APCI-MS: m/z 531 [MH+]

Ejemplo 157

3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi)-4-((4-fenilpiperidin-1-il)carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 577 [MH+]

Ejemplo 158

3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi)-4-(tlomorfolin-4-ilcarbonil]fenol

APCI-MS: m/z 519 [MH+]

Ejemplo 159

1-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxibenzil]piperidin-3-ol

APCI-MS: m/z 517 [MH+]

Ejemplo 160

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-N-propilbenzamida

APCI-MS: m/z 529 [MH+]

Ejemplo 161

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N,N-diisobutilbenzamida

APCI-MS: m/z 545 [MH+]

Ejemplo 162

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-(1,3-dihidro-2H-isolindol-2-ilcarbonil]fenol

APCI-MS: m/z 535 [MH+]

Ejemplo 163

N-(2-tert-butoxietil)-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-isobutilbenzamida

APCI-MS: m/z 589 [MH+]

Ejemplo 164

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 519 [MH+]

Ejempl 165

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 537 [MH⁺]

Ejemplo 166

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-fenilbenzamida

APCI-MS: m/z 493 [MH⁺]

Los siguientes compuestos en los Ejemplos 167 al 211 fueron preparados como fue descrito en el Ejemplo 124, usando 6-cloro-3H-espiro[2-benzofurano-1'4'-piperidina] como el material de partida.

Ejemplo 167

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(2R)-2-[hidroxi(difenil)metil]pirrolidina-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 669 [MH⁺]

Ejemplo 168

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi)etil]-N-metilbenzamida

APCI-MS: m/z 491 [MH⁺]

Ejemplo 169

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-(pirrolidina-1-ilcarbonil]fenol

APCI-MS: m/z 487 [MH⁺]

Ejempl 170

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[4-(2-hidroxi)etil]piperazina-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 546 [MH⁺]

Ejemplo 171

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[3-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 531 [MH⁺]

Ejemplo 172

4-(4-clorofenil)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi)piperidin-4-ol

APCI-MS: m/z 627 [MH⁺]

Ejemplo 173

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 531 [MH⁺]

Ejemplo 174

1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi)-4-fenilpiperidin-4-ol

APCI-MS: m/z 593 [MH⁺]

Ejemplo 175

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil]fenol

APCI-MS: m/z 549 [MH⁺]

Ejemplo 176

3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[[2-(hidroximetil)piperidin-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 531 [MH+]

Ejemplo 177

3-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 530 [MH+]

Ejemplo 178

1-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxibenzoil)-N,N-dimetilprolinamida

APCI-MS: m/z 558 [MH+]

Ejemplo 179

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-cliclohexil-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)benzamida

APCI-MS: m/z 559 [MH+]

Ejemplo 180

metil(4R)-1-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxibenzoil)-4-hidroxiprolinato

APCI-MS: m/z 561 [MH+]

Ejemplo 181

(3R)-1-(2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxibenzoil)piperidin-3-ol

APCI-MS: m/z 517 [MH+]

Ejemplo 182

3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-((4-fenilpiperidin-1-il)carbonil)fenol

APCI-MS: m/z 577 [MH⁺]

Ejemplo 183

3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-(tiomorfolin-4-ilcarbonil)fenol

APCI-MS: m/z 519 [MH⁺]

Ejemplo 184

1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-hidroxi-benzoil)piperidin-3-ol

APCI-MS: m/z 517 [MH⁺]

Ejemplo 185

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-N-propilbenzamida

APCI-MS: m/z 529 [MH⁺]

Ejemplo 186

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-hidroxi-N,N-diisobutilbenzamida

APCI-MS: m/z 545 [MH⁺]

Ejemplo 187

3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxil)-4-(1,3-dihidro-2H-isolindol-2-ilcarbonil)fenol

APCI-MS: m/z 535 [MH⁺]

Ejemplo 188

N-(2-tert-butoxietil)-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-isobutilbenzamida

APCI-MS: m/z 589 [MH+]

Ejemplo 189

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-fluoropiperidin-1-il)carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 519 [MH+]

Ejemplo 190

3-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4,4-difluoropiperidin-1-il)carbonil]fenol

APCI-MS: m/z 537 [MH+]

Ejemplo 191

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi]propil)benzamida

APCI-MS: m/z 491 [MH+]

Ejemplo 192

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzamida

APCI-MS: m/z 505 [MH+]

Ejemplo 193

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-N-ciclopentil-4-hidroxi]benzamida

APCI-MS: m/z 501 [MH+]

Ejemplo 194

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-metoxietil)benzamida

APCI-MS: m/z 491 [MH+]

Ejemplo 195

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxifenil)benzamida

APCI-MS: m/z 525 [MH+]

Ejemplo 196

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)benzamida

APCI-MS: m/z 491 [MH+]

Ejemplo 197

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-isobutilbenzamida

APCI-MS: m/z 489 [MH+]

Ejemplo 198

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)benzamida

APCI-MS: m/z 477 [MH+]

Ejemplo 199

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxi-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida

APCI-MS: m/z 531 [MH+]

Ejemplo 200

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-hidroxi-benzamida

APCI-MS: m/z 507 [MH+]

Ejemplo 201

Metil N-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi-benzil]serinato

APCI-MS: m/z 535 [MH+]

Ejemplo 202

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-N-(1-etilpropil)-4-hidroxi-benzamida

APCI-MS: m/z 503 [MH+]

Ejemplo 203

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi-N-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)benzamida

APCI-MS: m/z 517 [MH+]

Ejemplo 204

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]benzamida

APCI-MS: m/z 533 [MH+]

Ejemplo 205

2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-4-hidroxi-N-[1-(hidroximetil)-2-metilpropil]benzamida

APCI-MS: m/z 519 [MH+]

Ejemplo 206

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofuran -1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-4-hidroxi-N-[3-(1-hidroxi)etil]fenil]benzamida

APCI-MS: m/z 553 [MH+]

Ejemplo 207

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi]benzamida

APCI-MS: m/z 487 [MH+]

Ejemplo 208

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-4-hidroxi-N-pirrolidin-1-il]benzamida

APCI-MS: m/z 502 [MH+]

Ejemplo 209

N-[(1R,4S)-biclclclo[2.2.1]hept-2-il]2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-4-hidroxi]benzamida

APCI-MS: m/z 527 [MH+]

Ejemplo 210

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-feniletil)benzamida

APCI-MS: m/z 553 [MH+]

Ejemplo 211

2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-4-hidroxi-N-(2-hidroxiciclohexil)benzamida

APCI-MS: m/z 531 [MH+]

261

Ejempl 212

1-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxibenzil]pirrolidina-3-carboxamida trifluoroacetato

Paso I:

1-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzil]pirrolidina-3-carboxamida

Una mezcla de PS-carbodiimida (425 mg, 0.54 mmol) y diclorometano (5 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos, una solución de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico clorhidrato (160 mg, 0.27 mmol) en NMP (2.5 ml) y diclorometano (2.5 ml) fue añadida. La mezcla fue agitada durante 30 minutos, y una mezcla de pirrolidina-3-carboxamida clorhidrato (73 mg, 0.48 mmol) y trietilamina (73 µL, 52 mmol) en diclorometano (2.5 ml) fue añadida. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y luego filtrada. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y dio (55 mg, rendimiento 31%) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 650 (MH⁺)

Paso II:

1-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxibenzil]pirrolidina-3-carboxamida trifluoroacetato

A una solución de 1-{2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzil]pirrolidina-3-

carboxamida (55 mg, 0.084 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por una hora, los volátiles fueron removidos, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) para dar 23 mg (42%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ 7.28-7.22 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 6.56-6.48 (m, 1H), 4.62-4.46 (m, 1H), 4.21-3.92 (m, 2H), 3.91-3.44 (m, 8H), 3.44-3.26 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 3H), 2.50-2.01 (m, 6H).

APCI-MS: *m/z* 530 (MH⁺)

Ejemplo 213

1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxi]benzoi)-L-prolinamida trifluoroacetato

Paso I:

1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi)-L-prolinamida

Una mezcla de PS-carbodiimida (425 mg, 0.54 mmol) y diclorometano (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos; una solución de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico clorhidrato (160 mg, 0.27 mmol) en NMP (1.5 ml) y diclorometano (2 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada por 30 minutos, y una mezcla de L-prolinamida (46 mg, 0.40 mmol) en diclorometano (2 ml) se agregó. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y filtrada. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo

purificado por medio de HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidroxido de amonio) y dio 85 mg (48%) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 650 (MH⁺)

Paso II:

1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-hidroxibenzoi]-L-prolinamida trifluoroacetato

A una solución de 1-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi]-L-prolinamida (85 mg, .013 mmol) en diclorometano (3 ml) se le agrego ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora, los volátiles fueron removidos, el residuo se purifico por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y dio 37 mg (44%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 7.23 (s, 1H), 7.19-7.10, 7.06-7.03 y 6.61-6.54 (m, 5H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.53-6.48 y 6.46-6.42 (m, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.88-3.70 (m, 2H), 3.70-3.28 (m, 6H), 3.16 (br. s, 2H), 2.47-2.14 (m, 4H), 2.10-1.77 (m, 4H).

El compuesto existe en solución como una mezcla de 2 rotámeros.

APCI-MS: m/z 530 (MH⁺)

Ejemplo 214

2-cloro-5-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol bis(trifluoroacetato)

Paso I:

Metil 5-cloro-2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato

Una mezcla de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1.53 g, 9.8 mmol), metil 5-cloro-2,4-dihidroxibenzoato (1.98 g, 9.8 mmol) y carbonato de potasio (1.35 g, 9.8 mmol) en acetona (15 ml) fue agitada y sometida a reflujo durante la noche. La mezcla fue filtrada, el solvente se removió al vacío, el residuo fue disuelto en acetato de etilo y fue lavado con salmuera dos veces. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, el solvente fue removido al vacío y el residuo fue purificado por recristalización de metanol. Se obtuvo (1.46 g, 46%) del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.25 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

Paso-II:

Metil 5-cloro-4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato

Una mezcla de metil 5-cloro-2-hidroxi-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (1.78 g, 5.5 mmol), (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencensulfanato (1.43 g, 5.5 mmol) y carbonato de cesio (2.15 g, 6.6 mmol) en NMP (15 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se le añadió agua a la mezcla y se extrajo luego 3 veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, secadas sobre sulfato de sodio y el solvente fue removido al vacío. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea con silica gel (acetato de etilo/heptano 10-30%); (1.66 g, 79%) del compuesto del título fue obtenido.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.92 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 2.5, 11.5 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 379 (MH⁺)

Paso III:

metil 5-cloro-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato

Una mezcla de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (420 mg, 1.9 mmol) y metil 5-cloro-4-[(4-metoxibencil)oxi]-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]benzoato (710 mg, 1.9 mmol) en etanol (15 ml) fue agitada y calentada mediante reflujo durante la noche. El solvente fue removido al vacío, el residuo no requirió purificación adicional alguna, (1.13 g, 100%) del compuesto del título fue obtenido.

APCI-MS: m/z 602 (MH⁺)

Paso IV:

ácido 5-cloro-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoico clorhidrato

Una mezcla de metil 5-cloro-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (1.13 g, 1.9 mmol), hidróxido de potasio (15 g), agua (15 ml) y etanol (50 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante dos horas. El etanol fue removido al vacío, ácido clorhídrico acuoso (37%) se agregó hasta obtener un pH de 1, la mezcla fue extraída con acetato de etilo, lavada con salmuera y secada con sulfato de sodio. El solvente fue removido al vacío, no se necesitó de ninguna purificación adicional, (1.05 g, 89%) del compuesto del título fue obtenido.

APCI-MS: m/z 588 (MH⁺)

Paso V:

(2S)-1-{4-cloro-2-[[[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenoxi]-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)]propan-2-ol

Una mezcla de PS-carbodiimida (380 mg, 0.49 mmol) y diclorometano (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos; una solución de ácido 5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico clorhidrato (150 mg, 0.24 mmol) en NMP (0.5 ml) y diclorometano (2.5 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada durante 30 minutos y una mezcla de (3R)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (56 mg, 0.49 mmol) en diclorometano (2.5 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y filtrada. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y dio 110 mg, (67%) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 684 (MH⁺)

Paso VI:

2-cloro-5-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol bis(trifluoroacetato)

A una solución de (2S)-1-{4-cloro-2-[[[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenoxi]-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)]propan-2-ol (110 mg, 0.16 mmol) en diclorometano (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora, los volátiles fueron

300

removidos, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y dio 45 mg (35%) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 y 6.98 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.66-4.50 (m, 1H), 4.20-3.98 (m, 2H), 3.94-3.70 (m, 2H), 3.68-3.46 (m, 4H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.19 (br. s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.58-2.19 (m, 6H). En solución, el compuesto existe como una mezcla de 2 rotámeros.

APCI-MS: m/z 564 (MH $^+$)

Ejemplo 215

2-cloro-5-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[[[(3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol trifluoroacetato

Paso I:

(2S)-1-[4-cloro-2-[[[(3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenoxi]-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propan-2-ol

Una mezcla de PS-carbodiimida (380 mg, 0.49mmol) y diclorometano (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos; una solución de ácido 5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico clorhidrato (150 mg, 0.24 mmol) en NMP (1 ml) y diclorometano (2.5 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada durante 30 minutos, y una mezcla de (3R)-pirrolidin-3-ilmetanol (82 mg, 0.59 mmol) y trietilamina (85 μL , 61 mmol) en diclorometano (2.5 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas y luego fue filtrada. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue

purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y dio 87 mg (54%) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 671 (MH⁺)

Paso II:

2-cloro-5-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[[(3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol trifluoroacetato

A una solución de (2S)-1-[4-cloro-2-[[[(3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]carbonil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]fenoxi]-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)]propan-2-ol (87 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (3 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora, los volátiles fueron removidos, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y dio 23 mg (26%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona-d₆, 300 MHz): δ 7.24-7.21 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.77 (d, J = 1.2, 8.6 Hz, 1H), 4.57-4.46 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.70-3.30 (m, 10H), 3.29-3.12 (m, 3H), 2.52-2.16 (m, 4H), 2.10-1.68 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 551 (MH⁺)

Ejemplo 216

2-cloro-5-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-[[[(3S)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil]fenol trifluoroacetato

El compuesto del título fue preparado usando (3S)-pirrolidin-3-ilmetanol como fue descrito en el Ejemplo 215.

¹H-NMR (acetona-d₆, 300 MHz): δ 7.26-7.21 (m, 2H), 7.13 (dd, *J* = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.97-6.90 (m, 1H), 6.77 (dd, *J* = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.70-3.33 (m, 10H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.17 (br. s, 2H), 2.52-2.16 (m, 4H), 2.10-1.68 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 551 (MH⁺)

Ejemplo 217

2-cloro-5-(((2*S*)-3-(5-cloro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenol trifluoroacetato

Paso I:

metil 5-cloro-2-(((2*S*)-3-(5-fluoro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)benzoato

Una mezcla de 5-fluoro-3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (390 mg, 1.9 mmol) y metil 5-cloro-4-((4-metoxibencil)oxi)-2-((2*S*)-oxiran-2-ilmetoxi)benzoato (710 mg, 1.9 mmol) en etanol (15 ml) fue agitada y calentada en reflujo durante la noche. El solvente fue removido al vacío, el residuo fue purificado por cromatografía instantánea con silica gel (diclorometano/metanol 0-3%), y obtuvo el compuesto del subtítulo.

APCI-MS: *m/z* 586 (MH⁺)

Paso II:

ácido 5-cloro-2-(((2*S*)-3-(5-fluoro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)benzóico clorhidrato

Una mezcla de metil 5-cloro-2-(((2*S*)-3-(5-fluoro-1'*H*,3*H*-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)benzoato (910 mg, 1.5 mmol), hidróxido de potasio (15 g), agua (15 ml) y etanol (50 ml)

fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol fue removido al vacío, ácido clorhídrico acuoso (37%) fue agregado hasta obtener un pH de 1, la mezcla fue extraída con acetato de etilo, lavada con salmuera y secada con sulfato de sodio. El solvente fue removido al vacío, no fue necesaria ninguna purificación adicional. 0.91 g (80% rendimiento total de los pasos I-II) se obtuvieron del compuesto del título.

APCI-MS: m/z 572 (MH⁺)

Paso III:

(2S)-1-[4-cloro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propan-2-ol

Una mezcla de PS-carbodiimida (380 mg, 0.49 mmol) y diclorometano (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos, una solución de ácido 5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico clorhidrato (150 mg, 0.25 mmol) en NMP (0.5 ml) y diclorometano (2.5 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada durante 30 minutos, y una mezcla de pirrolidina (56 mg, 0.49 mmol) en diclorometano (2.5 ml) fue agregada. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 48 horas y posteriormente filtrada. Los volátiles fueron removidos al vacío, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.025% hidróxido de amonio) y dio (45 mg, rendimiento 29%) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS: m/z 625 (MH⁺)

Paso IV:

2-cloro-5-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenol trifluoroacetato

A una solución de (2S)-1-[4-cloro-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(pirrolidin-1-il)propan-2-ol (45 mg, 0.07 mmol) en diclorometano (3 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (0.3 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante una hora, volátiles fueron removidos, el residuo fue purificado por HPLC (acetonitrilo/agua, 0.1% ácido trifluoroacético) y se obtuvo 38 mg (87%) del compuesto del título.

¹H-NMR (acetona-d₆, 300 MHz): δ 7.24 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.56-4.45 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.90-3.69 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 4H), 3.44-3.28 (m, 4H), 3.16 (br. s, 2H), 2.46-2.14 (m, 4H), 2.00-1.82 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 505 (MH⁺)

Ejemplo 218

N-(2-[[[(2R)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-metoxifenil)acetamida

Paso I:

(2R)-2-[(5-metoxi-2-nitrofenoxi)metil]oxirano

A una mezcla de (2S)-oxiran-2-ilmetanol (296.3 mg, 4.0 mmol), 5-metoxi-2-nitrofenol (676.6 mg, 4.0 mmol) y trifenil fosfina (1.05 g, 4.0 mmol) en THF (10 ml) se le agregó por gotas a temperatura ambiente dietil azodicarboxilato (DEAD, 704.6 mg, 4.0 mmol) en THF (5 ml). Después de completar la adición, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue purificado por cromatografía instantánea con silica gel (0-40% acetato de etilo en espíritu de petróleo) para dar el compuesto del subtítulo (650 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 2.5, 9.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 2.7, 11.3 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 5.0, 11.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 2.93 (m, 2H).

Paso II:

N-{4-metoxi-2-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida

Una mezcla de (2R)-2-[(5-metoxi-2-nitrofenoxi)metil]oxirano (620 mg, 2.75 mmol), Pd sobre carbón (10%) (250 mg), N-etildiisopropilamina (0.941 ml), anhídrido acético (0.52 ml, 5.5 mmol) en acetato de etilo (25 ml) fue hidrogenada a presión normal por 40 minutos. El catalizador fue filtrado y el filtrado concentrado. El residuo fue purificado por cromatografía instantánea con silica gel (0-60% acetato de etilo en espíritu de petróleo) para dar el compuesto del subtítulo (155 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 2.5, 11.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 6.0, 11.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 2.7, 4.8 Hz, 1H).

APCI-MS: *m/z* 238 (MH⁺).

Paso III:

N-(2-[[[(2R)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi]-4-metoxifenil}acetamida

Una mezcla de 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]clorhidrato (154 mg, 0.632 mmol), N-{4-metoxi-2-[(2R)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil}acetamida (150 mg, 0.632 mmol) y K₂CO₃ (87 mg, 0.632 mmol) en etanol (3 ml) fue agitada a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue repartida en acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada con Na₂SO₄, filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue purificado por medio de cromatografía

instantánea con silica gel (0-1.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para dar el compuesto del título (100 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.04 (dd, *J* = 3.3, 10.1 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 5.7, 10.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.01 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.07-1.84 (m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 445 (MH⁺).

Ejemplo 219

Metil 2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil)-benzoato

Una mezcla de 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (155.4 mg, 0.75 mmol) y metil 2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil]benzoato (157 mg, 0.75 mmol) en metanol (4 ml) fue agitada a 80°C durante toda la noche. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1% metanol en diclorometano, 0.1% NH₄OH) para dar el compuesto del título (250 mg).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.83 (dd, *J* = 1.9, 4.1 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.90-2.68 (m, 6H), 2.00 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 416 (MH⁺).

Ejemplo 220

ácido 2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil) benzoico (clorhidrato)

Metil 2-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]-benzoato (240 mg, 0.58 mmol) fue disuelto en THF (4 ml), KOH acuoso (67 mg KOH en 1 ml de H₂O) fue agregado y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. El pH de la mezcla se ajustó a 2.0 con la adición de HCl acuoso. La mezcla fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con H₂O, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el compuesto del título (210 mg).

1 ácido ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.93 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 2.6, 8.1 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.73 (dd, *J* = 4.2, 8.8 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 4.0, 9.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 5.4, 9.5 Hz, 1H), 3.76-3.40 (m, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.19 (m, 2H).

APCI-MS: *m/z* 403 (MH⁺).

Ejemplo 221

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]benzoil]pirrolidin-3-ol

Una mezcla de ácido 2-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] benzoico (clorhidrato) (200 mg, 0.456 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (89 mg, 0.548 mmol) en DMF (3 ml) fue agitada a temperatura ambiente durante 40 minutos; una solución de (3S)-pirrolidin-3-ol (199 mg, 2.28 mmol) en DMF (1 ml) fue agregada y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue repartida en acetato de etilo y agua, la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea

con silica gel (0-2% metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para dar el compuesto del título (96 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.42 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 2.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.5, 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.63 (dd, $J = 4.2, 8.7$ Hz, 1H), 4.50 (m, 0.5H), 4.38 (m, 0.5H), 4.17-4.00 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.37-3.18 (m, 1H, bajo el punto máximo de metanol), 3.02 (s, 2H), 2.77-2.54 (m, 6H), 2.18-1.78 (m, 6H).

APCI-MS: m/z 471 (MH^+).

Ejemplo 222

3-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenol

Paso I:

Metil 2-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxil]-4-[(4-metoxibencil)oxil]benzoato

Una mezcla de 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (119 mg, 0.577 mmol) y metil 4-[(4-metoxibencil)oxil]-2-[(2S)-oxiran-2-ilmetoxil]benzoato (199 mg, 0.577 mmol) en metanol (3 ml) fue agitada a 80°C durante toda la noche. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH_4OH) para dar el compuesto del subtítulo (228 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.89-6.77 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 4.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.62-6.57 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.7, 9.3$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 5.9, 9.3$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.98-2.74 (m, 6H), 2.00 (br. s, 4H).

APCI-MS: m/z 552 (MH^+).

Paso II:

ácido 2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico (clorhidrato)

Metil 2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoato (220 mg, 0.398 mmol) fue puesto en etanol (3 ml); KOH acuoso (224 mg KOH en 1 ml H₂O) fue agregado y la mezcla fue agitada a temperatura de reflujo durante toda la noche, enfriada a 0° C, HCl acuoso fue agregado hasta obtener un pH de 2.0, la mezcla fue extraída con acetato de etilo, lavada con H₂O, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el compuesto del subtítulo (180 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.98-6.91 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 4.0, 9.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 5.4, 9.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.40 (m, 6H), 3.12 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.15 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 538 (MH⁺).

Paso III:

(2S)-1-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-[5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]propan-2-ol

ácido 2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico (clorhidrato) (136 mg, 0.237 mmol) y N,N-carbonildiimidazol (46 mg, 0.284 mmol) fue puesto en DMF (3 ml) y agitado a temperatura ambiente durante 55 minutos; pirrolidina (168.5 mg, 2.37 mmol) fue agregada y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción fue separada en acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El

residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-1.5% metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para dar el compuesto del subtítulo (70 mg).

APCI-MS: m/z 552 (MH⁺).

Paso IV:

3-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenol

(2S)-1-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-[5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]propan-2-ol (65 mg, 0.11 mmol) fue tratado con 10% CF₃CO₂H en CH₂Cl₂ (3 ml) durante 25 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles fueron removidos al vacío y el residuo fue purificado por medio de cromatografía instantánea con silica gel (0-2.5% de metanol en diclorometano, 0.2% NH₄OH) para dar el compuesto del título (28 mg).

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 2.6, 8.2 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 4.3, 9.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 5.6, 9.7 Hz, 1H), 3.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H, dentro del pico de metanol), 3.01 (s, 2H), 2.70 (br. s, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 8H).

APCI-MS: m/z 471 (MH⁺).

Ejemplo 223

N-(4-fluoro-2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)fenil)acetamida

El compuesto del título fue preparado usando 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] como fue descrito en el Ejemplo 2.

¹H-NMR (acetona-d₆, 300 MHz): δ 8.63 (br. s, 1H), 8.26-8.17 (m, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 6.87-6.76 (m, 1H), 6.74-6.62 (m, 2H), 4.25-4.19 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.85 (br. s, 1H), 2.78-2.60 (m, 4H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.76 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 433 (MH⁺)

Ejemplo 224

N-{5-cloro-2-[3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propoxi]-4-hidroxi]fenil}ciclopentanocarboxamida

Paso I:

5-cloro-6-[(trisisopropilsilil)oxi]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona

5-cloro-6-hidroxi-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (0.93 g, 5 mmol) e imidazol (1.00 g, 15 mmol) fueron disueltos en dimetilformamida (10 ml) con agitación bajo atmósfera inerte. Triisopropilsililcloruro (1.15 g, 6 mmol) fue agregada y la solución resultante fue agitada por 3 días. La mezcla de reacción fue repartida en agua y heptano. La capa orgánica fue lavada con agua y secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada, para dar 1.45 g (85%) del compuesto del subtítulo como un sólido gris.

APCI-MS: m/z 342 (MH⁺)

Paso II:

N-{5-cloro-2-hidroxi-4-[(trisisopropilsilil)oxi]fenil}ciclopentanocarboxamida
Bromo(ciclopentil)magnesio (0.58 ml, 1.16 mmol, 2M en dietileter) fue agregado bajo atmósfera inerte a una solución de 5-cloro-6-[(trisisopropilsilil)oxi]-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona (66 mg, 0.19 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). Luego de agitar durante toda la noche a 70°C, la solución fue evaporada y disuelta en acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y ácido clorhídrico 1M,

secada y finalmente concentrada para dar 68 mg (89%) del compuesto del subtítulo como un sólido café.

APCI-MS: m/z 412 (MH⁺)

Paso III:

**N-{5-cloro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]fenil}-
ciclopentanocarboxamida**

N-{5-cloro-2-hidroxi-4-[(trisisopropilsilil)oxi]fenil}ciclopentanocarboxamida (140 mg, 0.3 mmol) fue disuelto en 1,4-dioxano (20 ml). Carbonato de cesio (170 mg, 0.5 mmol) fue agregado, seguido de (2S)-oxiran-2-il-metil-3-nitrobencenosulfonato (90 mg, 0.3 mmol). Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla fue separada en acetato de etilo y agua. La capa orgánica fue lavada con agua y concentrada. Purificación por medio de HPLC en C18 (Xterra, 5 µm, 19x50 mm; acetonitrilo/agua 60/40 a 100/0 durante 15 minutos), produciendo 25 mg (17%) del compuesto intermedio del título.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.45 (1H, s), 7.70 (1H, bs), 6.51 (1H, s), 4.27 (1H, dd), 3.88 (1H, dd), 3.39-3.34 (1H, m), 2.98-2.95 (1H, m), 2.80 (1H, dd), 2.79-2.67 (1H, m), 2.02-1.61 (8H, m), 1.36-1.22 (3H, m), 1.17-1.05 (18H, m).

APCI-MS: m/z 468 [MH⁺].

Paso IV:

N-{5-cloro-2-[3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propoxi]-4-hidroxi]fenil}ciclopentanocarboxamida

Una solución de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (11 mg, 0.05 mmol) y N-{5-cloro-2-(oxiran-2-ilmetoxi)-4-[(trisisopropilsilil)oxi]fenil}-ciclopentanocarboxamida (25 mg, 0.05 mmol) en isopropanol (15 ml) fue

agitada durante la noche a 65° C, y luego concentrada para dar 34 mg (98%) de N-{5-cloro-2-[3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropoxi]-4-[(trisisopropilsilil)oxi]fenil}-ciclopentanocarboxamida como un sólido de color café claro, el cual fue disuelto en dimetilformamida (15 ml) y agua (1.5 ml). Carbonato de cesio (32 mg, 0.10 mmol) fue agregado. La solución fue agitada durante la noche a temperatura ambiente, y luego separada en agua y acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada varias veces con agua, secada y concentrada. El residuo fue purificado por medio de HPLC en C18 (kromasil, 5 µm, acetonitrilo/agua 10/90 a 60/40 durante 20 minutos) para dar el compuesto del título.

APCI-MS: m/z 535 [MH⁺].

Ejemplo 225

N-{5-cloro-2-[3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropoxi]-4-hidroxi]fenil}-ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 224 usando 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina].

APCI-MS: m/z 519 [MH⁺].

Ejemplo 226

N-{5-cloro-4-hidroxi-2-[2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propoxi]fenil}-ciclopentanocarboxamida

El compuesto del título fue preparado como se describe en el Ejemplo 224 usando 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina].

APCI-MS: m/z 501 [MH⁺]

Ejemplo 227

N-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)xi)-4-hidroxi)fenil)benzamida trifluoroacetato (sal)

Paso I:

N-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)benzamida

A una solución en agitación de (5-cloro-2,4-dimetoxifenil)amina (1.88 g, 10 mmol) y trietilamina (2.1 ml, 15 mmol) en DCM (50 ml) se le agregó por gotas cloruro de benzoilo (1.3 ml, 11 mmol) mientras se enfriaba. La reacción fue completada en 5. La solución fue lavada consecutivamente con una solución de 1M hidrogenocarbonato de sodio (10 ml) y agua (3 x 10ml), secada y concentrada al vacío dejando un sólido, el cual fue recrystalizado de etilacetato (25 ml) para dar un sólido gris pálido (1.975 g, 67%).

APCI-MS: m/z 292 (MH⁺)

Paso II:

N-(5-cloro-2,4-dihidroxi)fenil)benzamida

A una solución en agitación de N-(5-cloro-2,4-dimetoxifenil)benzamida (292 mg, 1 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó por gotas a temperatura ambiente 1M tribromuro de boro en DCM (3 ml, 3 mmol). Un precipitado se formó después de 30 minutos. La agitación continuó durante toda la noche. La mezcla fue enfriada rápidamente con metanol (5 ml) y concentrada al vacío dejando un aceite el cual fue usado sin ninguna purificación adicional.

APCI-MS: m/z 264 (MH⁺)

Paso III:

4-(Benzollamino)-2-cloro-5-hidroxi)fenil benzoato

A N-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)benzamida (1 mmol) crudo en acetona (10 ml) se le agregó carbonato de potasio (280 mg, 2 mmol) y cloruro de benzoilo (140 mg, 1 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente fue removido al vacío y el residuo purificado por cromatografía instantánea con silica usando DCM y metanol en gradiente. El compuesto puro obtenido fue un sólido blanco (153 mg, 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 9.81 (bs, 1H), 9.39 (bs, 1H), 8.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.77 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 5H), 7.07 (s, 1H).

APCI-MS: m/z 368 (MH $^+$)

Paso IV:

4-(Benzoilamino)-2-cloro-5-[(2S)-oxiran-2-il-metoxi]fenil benzoato

A una solución en agitación de 4-(benzoilamino)-2-cloro-5-hidroxifenil benzoato (103 mg, 0.28 mmol) y [(2S)-2-metiloxiran-2-il]metil-3-nitrobencensulfonato (73 mg, 0.28 mmol) en DMF (3 ml) se le agregó carbonato de cesio (98 mg, 0.3 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue vertida en agua y separada entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada con agua, secada y concentrada al vacío para dar un sólido blanco (117 mg, 98%). El sólido fue usado sin ninguna purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (acetona- d_6 , 400 MHz): δ 9.06 (bs, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.57 (dd, $J = 2.4, 11.5$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 6.2, 11.5$ Hz, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.81-2.78 (m, 2H).

APCI-MS: m/z 424 (MH⁺)

Paso V:

N-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)oxi)-4-hidroxi)fenil)benzamida trifluoroacetato (sal)

Una solución de 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (29 mg, 0.13 mmol) y 4-(benzoilamino)-2-cloro-5-[(2S)-oxiran-2-il-metoxi]fenil benzoato (55 mg, 0.13 mmol) en etanol (3 ml) fue agitada a 80° C por 2 horas. NaOH 1M (0.15ml, 0.15 mmol) fue agregado y la agitación continuó a 80° C por 1 hora. El solvente fue evaporado al vacío y el producto crudo purificado por medio de cromatografía instantánea (silica, DMC y metanol en gradiente), dejando un aceite (32 mg), el cual fue disuelto en ácido acético y acidificado con TFA. Después de un secado por congelación, el compuesto del título fue obtenido como un sólido amorfo (36 mg, 42%).

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 8.95 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.21-4.12 (m 2H), 3.80-3.53 (m, 3H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.38-2.16 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 543 (MH⁺)

Ejemplo 228

N-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)oxi)-4-hidroxi)fenil)benzamida trifluoroacetato (sal)

El compuesto fue preparado usando 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] como fue descrito en el Ejemplo 227.

212

¹H-NMR (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ 9.02 (bs, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (ddd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.86-3.57 (m, 3H), 3.57-3.36 (m, 3H), 3.17 (s, 2H), 2.40-2.14 (m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 527 (MH⁺)

Ejemplo 229

N-(5-cloro-2-([(2*S*)-3-(5-cloro-1'¹H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-hidroxifenil)urea trifluoroacetato (sal)

Paso I:

5-cloro-2-([(2*S*)-3-(5-cloro-1'¹H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoi azida

A una suspensión en agitación de ácido 5-cloro-2-([(2*S*)-3-(5-cloro-1'¹H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico clorhidrato (235 mg, 0.4 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó trietilamina (60 µL, 0.4 mmol) para obtener una solución. A la solución se le agregó difenil fosforil azida (90 µL, 0.4 mmol) y trietilamina (60 µL, 0.4 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo purificado por cromatografía instantánea (silica, DCM), dejando el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro impuro (235 mg), el cual fue usado en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

APCI-MS: *m/z* 585 (MH⁺, isocianato)



Paso II:

N-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil]oxi)-4-hidroxi)fenil)urea trifluoroacetato (sal)

5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi]benzoil azida cruda (235 mg, <0.4 mmol) fue disuelta en tolueno (3 ml) y calentado mientras se agitaba durante 3 horas. La solución amarilla obtenida fue enfriada a temperatura ambiente y 0.5M de amoníaco en dioxano (1.6 ml, 0.8 mmol) fue agregado y la mezcla se dejó en reposo durante toda la noche. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo disuelto en 10% TFA en DCM (5 ml) y dejado por una hora. El solvente fue evaporado al vacío y el residuo oscuro purificado por HPLC preparativa usando acetonitrilo/agua el cual contenía 0.1% TFA como la fase móvil. El compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco amorfo, después de un secado por congelamiento (6 mg, 2.5%).

¹H-NMR (acetona-*d*₆, 400 MHz): δ 8.35 (s, 1H), 7.70 (br. s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.92 (br. s, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 3.95-3.65 (m, 2H), 3.60-3.39 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 2.43-2.18 (m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 482 (MH⁺).

Ejemplo 230

N-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil]oxi)-4-hidroxi)fenil)urea trifluoroacetato (sal)

El compuesto fue preparado a partir de ácido 5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil]oxi)-4-[(4-metoxibencil)oxi] benzoico como fue descrito en el Ejemplo 229.

APCI-MS: m/z 466 (MH⁺).

Ejemplo 231

N-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi)propil)oxil)fenil)urea

Paso I:

N-(5-cloro-2-hidroxifenil)urea

2-amino-4-clorofenol (1.3 g, 8.9 mmol) fue disuelto en 1M HCl (10 ml). Acetato de amonio fue agregado a la solución para ajustar el pH a 5. La mezcla agitada se trató con una suspensión de cianato de potasio (0.80 mg, 9.8 mmol) en agua, y luego fue dejada a temperatura ambiente durante toda la noche. Se removió el agua por medio de evaporación y el residuo fue recristalizado del agua para obtener un precipitado rosado (0.9g, 55%).

APCI-MS: m/z 187 (MH⁺).

Paso II:

N-(5-cloro-2-((2S)-oxiran-2-ilmetoxil)fenil)urea

Una solución de N-(5-cloro-2-hidroxifenil)urea (0.9 mg, 4.9 mmol) y (2S)-oxiran-2-ilmetil-3-nitrobencensulfonato (1.0 g, 3.8 mmol) en dimetilformamida fue agitada bajo nitrógeno. Carbonato de cesio (1.9 g, 5.7 mmol) fue añadido a la mezcla y la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue separada entre agua y diclorometano, y la fase orgánica fue lavada con agua. Después de secar, filtrar y evaporar el solvente, 0.48 g, (52%) del compuesto del subtítulo fue obtenido.

APCI-MS: m/z 243 [MH⁺].

Paso III:**N-(5-cloro-2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)fenil)urea**

N-(5-cloro-2-([(2S)-oxiran-2-ilmetoxi]fenil)urea (0.48 g, 2.0 mmol) y 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] (0.49 g, 2.0 mmol) fueron disueltos en 3 ml de etanol. La mezcla de reacción fue agitada a 80° C durante la noche. El etanol fue removido por evaporación y la mezcla purificada por cromatografía en columna (diclorometano/metanol) y HPLC en C18 (Xterra) para obtener 35 mg (39%) del compuesto del título.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.18 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 2H), 6.73-6.68 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.88 (br. s, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.76-2.30 (br. m, 6H, parcialmente cubierto con la señal del solvente), 1.94-1.65 (br. m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 450 [MH⁺]

Ejemplo 232**N-(5-cloro-2-([(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)fenil)urea**

El compuesto del título fue preparado usando 5-cloro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] como fue descrito en el ejemplo 231.

APCI-MS: *m/z* 466 [MH⁺]

Ejemplo 233**N-(2-([(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi)fenil)urea**

El compuesto del título fue preparado a partir de 2-aminofenol en concordancia con el procedimiento descrito en el Ejemplo 231.

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.08-8.01 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.75-6.69 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.90 (br. s, 1H), 4.20-4.00 (br.m, 2H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.86-2.35 (br.m, 6H, parcialmente cubierto con la señal del solvente), 2.02-1.67 (br. m, 4H).

APCI-MS: m/z 416.2 [MH⁺]

Ejemplo 234

N-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-II)propil]oxi]fenil]urea

El compuesto del título fue preparado a partir de 2-aminofenol y 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] en concordancia con el procedimiento descrito en el Ejemplo 231.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.25-8.21 (m, 1H), 7.81 (br.s, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.60 (br.s, 2H), 4.18-4.09 (m, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.01 (s, 2H) 2.82-2.53 (m, 6H, parcialmente cubierto con la señal del solvente), 1.95-1.77 (m, 4H).

APCI-MS: m/z 398 [MH⁺]

Ejemplo 235

N-(4-fluoro-2-[[[(2S)-3-(5-fluoro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-II)-2-hidroxi]propil]oxi]fenil]urea

El compuesto del título fue preparado a partir de 2-amino-5-fluorofenol y 5-fluoro-3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] en concordancia con el procedimiento descrito en el Ejemplo 231.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.17 (dd, *J* = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 7.75 (br.s, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.69-6.60 (m, 2H), 5.68 (br.s, 2H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.81-2.55 (m, 6H, parcialmente cubierto con la señal del solvente), 1.97-1.79 (m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 434.2 [MH⁺]

Ejemplo 236

N-(4-fluoro-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi]fenil]urea

El compuesto del título fue preparado a partir de 2-amino-5-fluorofenol y 3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina] en concordancia con el procedimiento descrito en el Ejemplo 231.

¹H-NMR (acetona-d₆, 400 MHz): δ 8.21-8.15 (m, 1H), 7.71 (br.s, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 5.64 (br.s, 2H), 4.22-4.11 (m, 3H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.90-2.57 (m, 6H, parcialmente cubierto con la señal del solvente), 1.97-1.79 (m, 4H).

APCI-MS: *m/z* 416.2 [MH⁺]

THP-1 Ensayo Quimiotáxico

Introducción

El ensayo midió la respuesta quimiotáctica producida por MIP-1α quimiocina en la línea celular monocítica humana THP-1. Los compuestos de los Ejemplos fueron evaluados por su habilidad de disminuir la respuesta quimiotáctica a una concentración estándar de MIP-1α quimiocina.

Métodos

Cultivo de células THP-1

Las células fueron descongeladas rápidamente a 37°C a partir de alicuotas congeladas y resuspendidas en un frasco de 25 cm el cual contenía 5 ml de medio RPMI-1640 suplido con Glutamax y 10% de suero fetal de becerro inactivado por calor sin antibióticos (RPMI+10%HIFCS). Al tercer día, el medio fue desechado y reemplazado con un medio fresco.

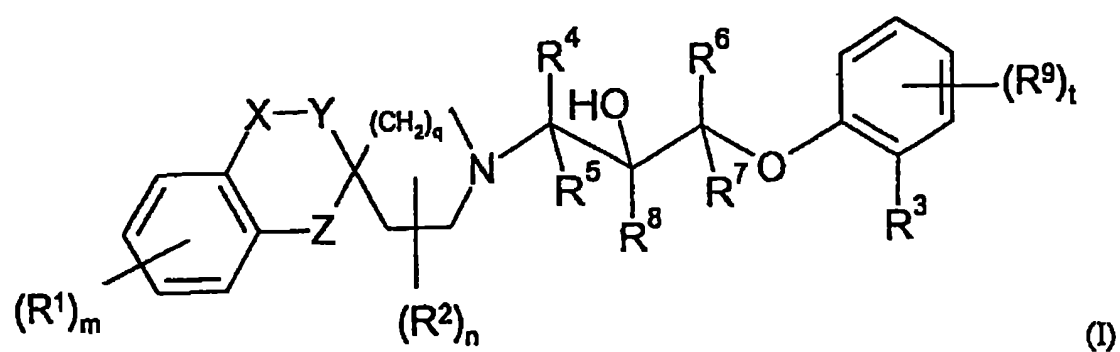
Células THP-1 son regularmente cultivadas en el medio RPMI-1640 suplementado con 10% de suero fetal de becerro inactivado por calor y glutamax pero sin antibióticos. Crecimiento óptimo de las células requiere que estas sean intercambiadas cada 3 días y que la densidad de subcultivo mínima sea 4×10^5 células/ml.

Ensayo Quimiotaxico

Las células fueron removidas del frasco y lavadas por centrifugación en RPMI+10%HIFCS+glutamax. Las células fueron resuspendidas a 2×10^7 células/ml en un medio fresco (RPMI+10%HIFCS+glutamax) al cual se le agregó calceina-AM (5 μ L de solución de stock a 1 ml para dar una concentración final de 5×10^{-6} M). Después de mezclar suavemente, las células fueron encubadas a 37° C durante 30 minutos en un incubador de CO₂. Las células fueron luego diluidas a 50 ml con el medio y lavadas dos veces por centrifugación a 400xg. Células clasificadas fueron luego resuspendidas a una concentración de 1×10^7 células/ml y encubadas con un volumen igual al del

antagonista MIP-1 α (10^{-10} M a 10^{-8} M concentración final) durante 30 minutos a 37° C en un incubador de CO₂ humedecido.

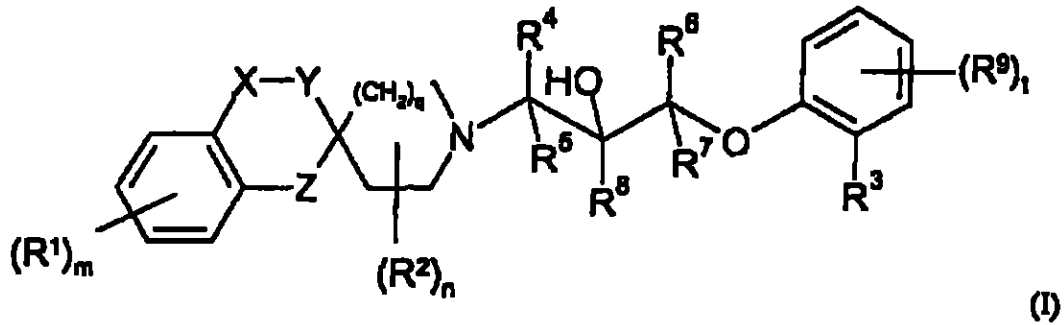
La quimiotaxis fue llevada a cabo usando placas de quimiotaxis Neuroprobe de 96 pozos usando filtros de 8 μ m (cat no. 101-8). 30 microlitros de quimio-attractante suplementado con varias concentraciones de antagonistas o vehículos fueron agregados a los pozos más bajos de las placas por triplicado. El filtro fue luego cuidadosamente situado en la parte alta y luego 25 μ l de células preincubadas con su correspondiente concentración de antagonistas o vehículos fueron agregadas a la superficie del filtro. La placa fue encubada luego por 2 horas a 37° C en un incubador de CO₂ humedecido. Las células resultantes en la superficie fueron removidas por adsorción y la placa completa centrifugada a 2000 rpm durante 10 minutos. El filtro fue removido luego y las células que habían migrado a las pozos bajos fueron contadas por la fluorescencia de la célula asociada a calceína-AM. La migración celular fue luego expresada en unidades de fluorescencia después de la substracción del reactivo de referencia y los valores fueron estandarizados a % de migración por comparación de los valores de fluorescencia con aquellos de un número conocido de células clasificadas. El efecto de los antagonistas fue calculado como el % de inhibición cuando el número de células migratorias era comparado con el del vehículo.



(I)

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R^1 independientemente representa un halógeno, ciano, hidroxil, C_1 – C_6 alquil, C_1 – C_6 haloalquil, C_1 – C_6 alcoxi o sulfonamido;

X representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$, o $-C(O)-$ y Y representa un enlace, $-CH_2-$, $-O-$, o $-C(O)-$, ó X y Y juntos representan un grupo $-CH=C(CH_3)-$ o $-C(CH_3)=CH-$, y Z representa un enlace, $-O-$, $-NH-$ o $-CH_2-$, siempre que solo uno de X , Y y Z puede representar un enlace en cualquier momento específico y siempre que X y Y no representen juntos simultaneamente $-O-$ o $-C(O)-$;

n es 0, 1 o 2;

cada R^2 independientemente representa un halógeno o un C_1 – C_6 alquil;

q es 0 o 1;

R^3 representa $-NHC(O)R^{10}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$ o $-COOR^{12a}$;

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada una independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1 – C_6 ;

t es 0, 1 ó 2;

Cada R^9 independientemente representa un halógeno, ciano, hidroxil, carboxil, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxycarbonil, C_1-C_6 haloalquil, o C_1-C_6 alquil opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de carboxil y C_1-C_6 alcoxycarbonil;

R^{10} representa un grupo C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_3-C_6 cicloalquil, adamantil, C_5-C_6 cicloalquenil, fenil o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, hidroxil, oxo, halógeno, carboxil, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilcarbonil, C_1-C_6 alcoxycarbonil, fenil y $-NHC(O)-R^{13}$, o

R^{10} representa un grupo $-NR^{14}R^{15}$ o $-OR^{16}$;

R^{11} y R^{12} cada uno independientemente representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un anillo de 3- a 6- miembros saturado o no saturado, opcionalmente incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente, incluyendo un grupo que hace de puente, el anillo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 hidroxialquil y C_1-C_6 haloalquil, (iii) un grupo C_1-C_6 alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, amino, hidroxil, C_1-C_6 haloalquil, carboxil, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcoxycarbonil, C_1-C_6 alcoxycarbonilamino y un anillo saturado o no saturado de 3- a 6- miembros opcionalmente incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre y, opcionalmente, incluyendo un grupo que hace

puente, el anillo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, oxo ($=O$), C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 hidroxialquil y C_1-C_6 haloalquil, o (iv) C_1-C_6 alquilsulfonil, o

R^{11} y R^{12} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros que opcionalmente incluye un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo y que es opcionalmente fusionado a un anillo de benceno para formar un sistema de anillos de 8- a 11- miembros, el anillo heterocíclico o el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, amido, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 hidroxialquil, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alcóxicarbonil, C_1-C_6 haloalquil, C_1-C_6 alquilamino, di- C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 alquilcarbonil, C_1-C_6 alquilcarbonilamino, C_1-C_6 alquilaminocarbonil, di C_1-C_6 alquilaminocarbonil, fenil, halofenil, fenilcarbonil, fenilcarboniloxi e hidroxidifenilmetil;

R^{12a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C_1-C_6 ;

R^{13} representa un grupo alquil C_1-C_6 , amino o fenil;

R^{14} y R^{15} cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alquilsulfonil, fenil, o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido como fue definido anteriormente para R^{10} , o

R^{14} y R^{15} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros que opcionalmente

incluye un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo heterocíclico siendo opcionalmente sustituido por al menos un hidroxil; y

R16 representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁–C₈ alquil, fenil, o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido como fue definido anteriormente para R¹⁰;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R¹ independientemente representa un halógeno, ciano, hidroxil, C₁–C₈ alquil

C₁–C₈ alcoxi o sulfonamido;

X representa un enlace, –CH₂–, –O–, o –C(O)– y Y representa un enlace, –CH₂–, –O–, o –C(O)–, ó X y Y juntas representan un grupo –CH=C(CH₃)– o –C(CH₃)=CH–, y Z representa un enlace, –O–, –NH– o –CH₂–, siempre que solo uno de X, Y y Z puede representar un enlace en cualquier momento específico y siempre que X y Y no representen juntas simultaneamente –O– o –C(O)–;

n es 0, 1 o 2;

cada R² independientemente representa un halógeno o un C₁–C₈ alquil;

q es 0 o 1;

R³ representa –NHC(O)R¹⁰, –C(O)NR¹¹ R¹² o –COOR^{12a};

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ cada una independientemente representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁–C₈;

t es 0, 1 o 2;

cada R^8 independientemente representa un halógeno, ciano, hidroxil, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalquil, o C_1-C_6 alquil opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de carboxil y C_1-C_6 alcóxicarbonil;

R^{10} representa un grupo C_1-C_6 alquil, C_2-C_6 alquenil, C_3-C_6 cicloalquil, adamantil, C_5-C_6 cicloalquenil, fenil o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, hidroxil, oxo, halógeno, carboxil, C_1-C_6 alquil, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilcarbonil, C_1-C_6 alcóxicarbonil, fenil y $-NHC(O)-R^{13}$, o

R^{10} representa un grupo $-NR^{14}R^{15}$ o $-OR^{16}$;

R^{11} y R^{12} cada uno independientemente representa (i) un átomo de hidrógeno, (ii) un anillo de 3- a 6- miembros saturado o no saturado, opcionalmente incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, metil y trifluorometil, o, (iii) un grupo C_1-C_6 alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, amino, hidroxil, trifluorometil, carboxil, C_1-C_6 alcóxicarbonil, y un anillo saturado o no saturado de 3- a 6- miembros opcionalmente incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, metil y trifluorometil, o

R^{11} y R^{12} juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros que opcionalmente

incluye un átomo de oxígeno en el anillo, el anillo heterocíclico siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil y C₁-C₈ alcoxi.

R^{12a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquil C₁-C₈ ;

R¹³ representa un grupo alquil C₁-C₈, amino o fenil;

R¹⁴ y R¹⁵ cada uno independientemente representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁-C₈ alquil, fenil, o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido como fue definido anteriormente para R¹⁰, o

R¹⁴ y R¹⁵ juntos con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico saturado de 4- a 7- miembros; y

R¹⁶ representa un átomo de hidrógeno, o un grupo C₁-C₈ alquil, fenil, o un sistema de anillo heterocíclico saturado o no saturado de 5- a 10- miembros incluyendo al menos un heteroátomo en el anillo, seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido como fue definido anteriormente para R¹⁰;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde X y Y tienen los significados señalados en la siguiente tabla:

X	Y
Enlace	O
O	Enlace
CH ₂	Enlace
Enlace	CH ₂
CH ₂	O
O	CH ₂
C(O)	O
O	C(O)
CH ₂	CH ₂
-CH=C(CH ₃)-	

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Z representa un enlace, -O- o -CH₂-.
5. Un compuesto de acuerdo de las reivindicaciones 1-4, donde R³ representa -NHC(O)R¹⁰ o -C(O)NR¹¹ R¹².
6. Un compuesto de acuerdo de las reivindicaciones 1-5, donde t es 0, 1 o 2.
7. Un compuesto de acuerdo de las reivindicaciones 1-5, donde cada R⁹ independientemente representa un halógeno, hidroxil, carboxil, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ alcóxicarbonil, C₁-C₄ haloalquil o C₁-C₄ alquil.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:
N-(2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi]fenil)acetamida,

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-fluorofenil)acetamida,

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-metoxifenil)acetamida,

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-4-idroxifenil)acetamida,

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-5-(trifluorometil)fenil)acetamida,

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-ciclopropilbenzamida,

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-ciclopropil-4-fluorobenzamida,

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi)-N-ciclopropil-4-metoxibenzamida,

N-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi)-4-idroxifenil)acetamida trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-(((2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2 -hidroxipropil]oxi) fenilo)acetamida,

N-(2- (((2S)-3 -(6-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi) -4-fluorofenilo)acetamida,

N-(2- ((2S)-3-(6-Cloro-1 'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4' -piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi) fenilo)acetamida,

N-(2- (((2S)-3-(6-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi) -4-metoxifenilo)acetamida,

2- (((2S)-3-(6-Cloro-1 'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1 '-il)-2-hidroxiopropil]oxi) -N-ciclopropil-4- fluorobenzamida,

N-(2 (((2S)-3-(5-Fluoro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1 '-il)-2-

hidroxipropil]fenilo)acetamida,

N-(4-Cloro-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(3-oxo-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi] fenilo)acetamida,

N-Ciclopropil-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'il)propil]oxi] benzamida,

N-(4-Cloro-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi] fenilo)acetamida,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1-il)propil]oxi] fenilo)acetamida,

N-(2-[[[(2S)-2-hidroxi-2-metilo-3-(1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'il)propil]oxi] -4-metoxifenilo)acetamida,

N-[2-[[[(2S)-2-Hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-)-1-il)propil]oxi] -5-(trifluorometil)fenilo)acetamida,

N-(2-[[[(2S)-2-Hidroxi-3-(2-metil-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi] fenilo)acetamida,

N-(2-[[[(2S)-3-(2,3-Dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxipropil]oxi] fenilo)acetamida,

N-(2-[[[(2S)-2-Hidroxi-3-(2-oxo-1'H-espiro[1-benzofurano-3,4'-piperidina]-)-1-il)propil]oxi] fenilo)acetamida,

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxipropil]oxi] -N-ciclopropil-4-hidroxibenzamida,

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi] -N-ciclopropil-4-hidroxibenzamida,

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi] -4-hidroxi-N-metilbenzamida (trifluoroacetato),

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxi]oxi] -4-hidroxi-N-metilbenzamida,

N-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'il)-2-

hidroxipropil]oxi] -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi] -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(4-Hidroxi-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-

334

piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(4-Hidroxi-2- {[(2S)-2-hidroxi-2-metil-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4' piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(2-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil] oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} fenilo)acetamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 ' H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1 ' -il)-2-hidroxi]propil] oxi} -4-hidroxi-N-metilbenzamida,

2-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metoxipropil] oxi} -N-ciclopropil-4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 ' H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4 ' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil] oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxietil)benzamida,

N-(2-Aminoetil)-2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-Fluor-1 ' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil] oxi} -4-hidroxi-N-metilbenzamida,

N-(2-[[(2S)-3-(5-Fluor-1 ' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4 ' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4- hidroxifenilo)acetamida,

N-(2-[[(2S)-3-(5-Fluor-1 ' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1 ' -il)-2-hidroxi]propil]oxi} fenilo)acetamida,

N-[2-({(2S)-3[(2S)-5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3' -pirrolidina]-1 ' -il]-2-hidroxi]propil} oxi)fenilo] acetamida,

N-[2-({(2S)-3(2R)-5-Cloro-1 ' H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3' -pirrolidina]-1 ' -il]-2-hidroxi]propil} oxi)fenilo]acetamida,

N-(2-[[(2S)-3-[(2S)-5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3' -pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxi]propil} oxi)-4-metoxifenilo]acetamida,

N-[2-[[(2S)-3-(2R)-5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-il]-2hidroxipropil] oxi)-4-methoxifenilo]acetamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3 ' -pirrolidina]-1 ' -il)-2-hidroxi]propil]oxi} -4-hidroxi-N-metilbenzamida,

acido-2-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2hidroxipropil]oxi]-4-hidroxibenzoico (trifluoroacetato),

3(S)-1-(2-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-

il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- hidroxibenzoil)pirrolidina- 3 -ol,

3(R)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)pirrolidina-3-ol,

3-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(morfolina-4-ilcarbonil)fenol,

y sales y solventes de alguno de ellos farmacéuticamente aceptables.

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

N-(2-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- fluorfenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida,

N-[2- {(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -5 -(trifluometil)fenilo]acetamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N -ciclopropilbenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-ciclopropil-4- fluorobenzamida,

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} - N -ciclopropil-4-metoxibenzamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1' -il)-2-hidroxi-2-metilopropilo]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(6-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil] oxi} fenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(6-Cloro-1'H.3H-espiro(2-benzofurano-1,4' -piperidina)-1'-il)-2-hidroxioprop il] oxi} -4- fluorofenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(6-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(2- {[(2S)-3-(6-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil] oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

2-[[[(2S)-3-(6-Cloro-1' H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi} -N-ciclopropil-4-fluorobenzamida,

N-(2 {[(2S)-3-(5-Flúor-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]fenilo)acetamida,

N-(4-Cloro-2- [[(2S)-2-hidroxi-3-(3-oxo-1 'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1 '-il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

N-Ciclopropil-2-[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} benzamida,

N-(4-Cloro-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(5-Cloro-2[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(2-[[[(2S)-2-hidroxi-2-metil-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

N-[2-[[[(2S)-2-Hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)propil]oxi} -5-(trifluorometil)fenilo]acetamida,

N-(2- [[[(2S)-2-Hidroxi-3-(2-metil-1'H-espiro[indene-1,4' -piperidina]-1' il)propil]oxi} fenilo)actamida,

N-(2- [[[(2S)-3-(2,3-Dihidro-1' H-espiro[indene-1,4' -piperidina]-1-il)-2-hidroxipropil]oxi} fenilo)acetamida,

N-(2- [[[(2S)-2-Hidroxi-3-(2-oxo-1'H-espiro[1-benzofurano-3,4' -piperidina]-1' il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

2- [[[2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxipropil]oxi} -N-ciclopropil-4- hidroxibenzamida,

2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi} -N-ciclopropil-4- hidroxibenzamida,

N-(4-hidroxi-2- [[[(2S)-2-hidroxi-3-(1 'H,4H-espiro[cromo-3,4' -piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida,

2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1 ' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxi-2-metilpropil] oxi} -4-hidroxi- N-metilbenzamida (trifluoracetato),

2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxi]oxi} -4-hidroxi-N-metilbenzamida,

N-(2- [[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H-spiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2-metilpropil]oxi} -4- hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(4-Hidroxi-2-(((2S)-2-hidroxi-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(4-Hidroxi-2- {(2S)-2-hidroxi-2-metil-3-(1'H-espiro[1,3-benzodioxole-2,4' piperidina]-1 '-il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(2- (((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida,

N-(2-(((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} fenilo)acetamida,

2 - [((2S)-3-(5 -Cloro-1'H,3H-espiro(2-benzo furan-1,4 '-piperidina]-1 ' - il) -2-hidroxipropil] oxi} -4 - hidroxi-N-metilbenzamida,

2- {(2S)-3-(5-Cloro)1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxi-2methoxipropil]oxi} -N-ciclopropil-4-hidroxibenzamida,

2- (((2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxipropil] oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxiethyl)benzamida,

N-(2-Aminoetil)-2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' piperidina]-1' -il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzamida,

2- {(2S)-3-(5-Fluor-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-metilbenzamida,

N-(2- (((2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida,

N-(2- (((2S)-3 -(5-Fluor-1'H.3H-espiro(1-benzofurano-2,4' -piperidina)-1.-il)-2-hidroxipropil]oxi} fenilo)acetamida,

N-[2-({(2S)-3(2S)-5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3' -pirrolidina)-1'-il]-2hidroxipropil] oxi}fenilo]acetamida,

N-[2-((((2S)-3[(2R)-5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3' -pirrolidina]-1'-il]-2hidroxipropil] oxi}fenilo] acetamida,

N-[2-({(2S)-3-[(2S)-5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3' -pirrolidina]-1'-il]-2-hidroxipropil] oxi)-4-metoxifenilo]acetamida,

N-[2-({(2S)-3-[(2R)-5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3' -pirrolidina)-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi)-4-metoxifenilo]acetamida,

2- (((2S)-3-(5-Cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3' -pirrolidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil] oxi} .4-hidroxi-N-metilbenzamida,
ácido 2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-
il)-2hidroxipropil]oxi} -4- hidroxibenzoico (trifluoroacetato),
3(S)-1-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -
il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)pirrolidina-3-ol,
3(R)-1-(2-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -
il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-bidroxibenzoil)pirrolidina-3 -ol,
3- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-
hidroxipropil]oxi} -4-(morfolina-4-ilcarbonil)fenil,
2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H-espiro[1 ,3-benzodioxol-2,4'-piperidina]-1 '-il)-2-
hidroxipropil]oxi} - N-metilbenzamida triflubroacetato,
N-(2- {[(2S)-3-(6-cloro-3 ,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4' -piperidina]-1-
il)-2-hidroxipropil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,
N-(2- {[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-
2-hidroxipropil]oxi} -4- fluorfenilo)acetamida trifluoroacetato,
2- {[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H -espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-
hidroxipropil]oxi} -N-metilbenzamida trifluoroacetato,
N-(2-[[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-
hidroxipropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,
N-(2- {[(2S)-3-(6-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-
2-hidroxi- 2-metilpropil]oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida trifluoroacetato,
N-[2-({[(2S)-3-[(2R)-5-cloro-1 'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-
il)-2-hidroxipropil] oxi}-4-hydroxifenilo]acetamida,
N-[2-([(2S)-3-[(2S)-5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,3'-pirrolidina]-1'-
il)-2-hidroxipropil] oxi)-4-hidroxifenilo]acetamida,
3- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-
hidroxipropil]oxi} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenil,
1-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-
hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)piperidina-4-ol,
(3S)-1-(2-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-
il)-2-hidroxipropil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol,
3-[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4 ' -piperidina]-1'-il)-2-
hidroxipropil]oxi} -4-(piperidina-1-ilcarbonil)fenil,
(3S)-1-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4' -piperidina]-1'

-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)pirrolidina-3-ol,

1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)piperidina-4-ol,

N-[4-Hidroxi-2-((2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluormetil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi)fenilo]acetamida,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)pirrolidin-3-ilbenzoato,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-fluorbenzoil)pirrolidina-3-ol,

(3S)-1-(4-Hidroxi-2-((2S)-2-hidroxi-3-[5-(trifluormetil)-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il]propil]oxi)benzoil)pirrolidina-3-ol,

(3S)-1-(4-Fluor-2-[[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol,

ácido-4-Fluor-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoico (clorhidrato),

(3S)-1-(4-Fluor-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol,

N-(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)pirrolidina-3-il]acetamida,

ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metilbenzoico clorhidrato,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metilbenzoil)pirrolidina-3-ol,

ácido 2-[[[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metilbenzoico clorhidrato,

(2S)-1-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-3-(2-[[2-(hidroximetil)morfolina-4-il]carbonil]-5-metilfenoxi)propan-2-ol,

(3S)-1-(2-[[[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metilbenzoil)pirrolidina-3-ol,

2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-[[[4R]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil]-4-hidroxibenzamida,

1-(2-[[[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)-3-(trifluorometil)pirrolidina-3-ol,

3- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4' -piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {[3-(trifluormetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenilo,

N-[2-(Acetilamino)etil]-2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi benzamida,

N-(5-cloro-2-{(2S)-3-(5-cloro-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,

(3S)-N-(5-cloro-2-{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} fenilo)-3-hidroxi pirrolidina-1-carboxamida,

(3S)-N-(2-{(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)-3-hidroxi pirrolidina-1-carboxamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)-4-hidroxi piperidina-1-carboxamida,

N-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)urea trifluoroacetato,

N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'.piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi fenilo)urea trifluoracetato,

N-(2-{(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4- fluorofenilo)urea trifluoroacetato,

N- {[(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi fenilo)amino]carbonil} metanesulfonamida trifluoroacetato,

(4S)-2-(2-{[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi benzoil)isoxazolidina-4-o1 trifluoroacetato,

(4R)-2-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1' -il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi benzoil)isoxazoidin-4-o1 trifluoroacetato,

(4S)-2-(2- {[(2S)-3-(5-Cloro-1'H.3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi benzoil)-4-metil isoxazolidin-4-o-1trifluoracetato,

(4R)-2-(2-{(2S)-3-(5-Cloro-1H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-4-hidroxi benzoil)-4-metil isoxazolidina-4-o 1 tri fluoracetato,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(metilsulfonil)benzamida trifluoroacetato,

2- {[(2S)-3 -(5 -cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi}-N-1H-tetrazol-5-ilbenzamida bis(trifluoroacetato),

3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1' -il)-2-

hidroxipropil]oxi} -4- {(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol bis(trifluoroacetato),

3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[(3S)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol bis(tri fluoroacetato),

(3S)-1-(5-cloro-2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi]-4-hidroxibenzoil)pirrolidina-3-ol trifluoroacetato,

3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

3-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {(3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,

1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)-D-prolinamide trifluoroacetato,

N-(4-hidroxi-2-[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(4-hidroxi-2- {[(2S)-2-hidroxi-3-(5-metil-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} fenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(5-cloro-2-[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil] oxil} -4-metoxifenilo)acetamida trifluoroacetato,

N-(5-cloro-4-hidroxi-2- {[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi}fenilo)acetamida trifluoroacetato,

(3S)-N-(2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2hidroxipropil]oxi} -4-metoxifenilo)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato,

(3S)-N-(2- [[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-



il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxifenilo)-3-hidroxi-pirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato,

(3S)-1-(4-hidroxi-2-(((2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)propil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol trifluoroacetato,

clorhidrato del ácido 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi} -5- metilbenzoico clorhidrato,

ácido 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3 H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- metoxibenzoico clorhidrato,

(3S)-1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi} -5-metilbenzoil)pirrolidina -3 -ol trifluoroacetato,

(3S)-1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-metoxibenzoil)pirrolidina-3 -ol trifluoroacetato,

ácido 5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} benzoico clorhidrato,

(3S)-1-(5-cloro-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol trifluoroacetato,

ácido 2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -5- fluorbenzoico clorhidrato,

(3S)-1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi} -5-fluorobenzoil)pirrolidina -3 -ol trifluoroacetato,

N-(2- (((2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} fenilo)pirrolidina-1-carboxamida trifluoroacetato,

Metil 4-(acetilamino)-3- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} benzoato trifluoroacetato,

ácido4-(acetilamino)-3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} benzoico trifluoroacetato,

N-(2- (((2S)-3-(5-cloro-3'-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi} -4-hidroxifenilo)acetamida,

2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi} -4-hidroxi- N -(2 -hidroxipropil)benzamida,

2- (((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N -(2 -hidroxil-1,1-dimetiletil)benzamida,

2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-

hidroxipropil]oxi} -N -ciclopentil-4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-2'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi- N -(2 -metoxietil)benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 'il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi- N -(2-hidroxifenilo) benzamida,

N-(tert-butil)-2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3 H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 'il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-isobutilbenzamida,

2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 'il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} - N-(2,3-dihidroxipropil)-4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro.-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi- N -(2 -hidroxietil)-N -metilbenzamida,

Metil N-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil] oxi} -4-hidroxibenzoil)serinato,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 'il)-2-hidroxipropil]oxi} -N -(1-etilpropil)-4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- hidroxi- N -(tetrahidrofurano- 2- ilmetil)benzamida,

2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi-N -[1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -N - {[(1S,2R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-il] metil}-4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro [1 -benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4-hidroxi- N-[1-(hidroximetil)- 2-metilpropil]benzamida,

3- {(2S)-3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]1'-il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[4-(2-hidroxiethyl)piperazina-1-il]carbonil} fenol,

3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1 'il)-2-hidroxipropil]oxi} -4- {[3-(hidroximetil)piperidina-1-il]carbonil} fenol,

- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-[5-(1,1-dimetilpropil)-2-hidroxi-fenilo]-4-hidroxi-benzamida,
2. {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-[3-(1-hidroxi-etil)-fenilo]-benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-benzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-pirrolidina-1-il-benzamida,
- N-(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-{[(2S)-3-(5-cloro-4'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-benzamida,
- 4-(4-clorofenilo)-1-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-benzoil)-piperidina-4-ol,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1-feniloetil)-benzamida,
- 1-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-benzoil)-4-fenilopiperidina-4-ol,
- 3 - {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il-carbonil)-fenol,
- 3 - {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-{[2-(hidroximetil)-piperidina-1-il]-carbonil}-fenol,
- 1-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-benzoil)-N,N-dimetilprolinamida,
- Metil(4R)-1-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-benzoil)-4-hidroxi-prolinato,
- (3R)-1-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-benzoil)-piperidina-3-ol,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-ciclohexil)-benzamida,
- 3 - {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-{[4-fenilpiperidina-1-il]-carbonil}-fenol,
- 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(tiomorfolina-4-il-carbonil)-fenol,
- 1-(2-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-benzoil)-piperidina-3-ol,

- 2-((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(ciclopropilmetil)-4-idroxi-N-propilbenzamida,
- 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-idroxi-N,N-diisobutilbenzamida,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilcarbonil)fenol,
- N-(2-tert-butoxietil)-2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-idroxi-N-isobutilbenzamida,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-((4-fluoropiperidina-1-il)carbonil)fenol,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-((4,4-difluoropiperidina-1-il)carbonil)fenol,
- 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-fenilbenzamida,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-((2R)-2-[hidroxi(difenilo)metil]pirrolidina-1-il)carbonil)fenol,
- 2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-idroxi-N-(2-idroxi-etil)-N-metilbenzamida,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenol,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-[[4-(2-idroxi-etil)piperazin-1-il]carbonil]fenol,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-[[3-(idroximetil)piperidina-1-il]carbonil]fenol,
- 4-(4-clorofenilo)-1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-idroxi-benzoil)piperidina-4-ol,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-[[4-(idroximetil)piperidina-1-il]carbonil]fenol,
- 1-(2-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-idroxi-benzoil)-4-fenilpiperidina-4-ol,
- 3-(((2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilcarbonil)fenol,
- 3-(((2S)-5-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-[[2-(idroximetil)piperidina-1-il]carbonil]fenol,

- 3-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4- {[3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol,
- 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-hidroxi-benzoi)-N,N-dimetilprolinamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -N-ciclohexil -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-etil)benzamida,
- Metil(4R)-1-(2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxi-benzoi)-4-hidroxi-prolinato,
- (3R)-1-(2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxi-benzoi)piperidina-3-ol,
- 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(4-fenilopiperidina-1-il)carbonil]fenol,
- 3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-(tiomorfolin -4-ilcarbonil]fenol,
- 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- hidroxi-benzoi)piperidina- 3 -ol,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-N-propilbenzamida,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N,N-diisobutilbenzamida,
- 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilcarbonil]fenol,
- N-(2-tert-butoxi-etil)-2- {[(2S)-3 -(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-isobutilbenzamida,
- 3- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-((4- fluoropiperidina-1-il)carbonil]fenol,
- 3- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-[(4,4-difluoropiperidina-1-il)carbonil]fenol,
- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxiopropil)benzamida,
- 2-[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)benzamida,
- 2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -N-ciclopentil-4-hidroxi-benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H, 3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-[2-metoxietil]benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(2- hidroxiifenilo)benzamida,

2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- hidroxi-N-(2-hidroxi-1-metiletil)benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N- isobutilbenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- hidroxi-N-(2- hidroxiethyl)benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(4-hidroxiciclohexil)benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(2,3 -dihidroxiopropil)-4-hidroxibenzamida,

MetilN-(2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)serinato,

2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(1-etilpropil)-4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(tetrahidrofuran- 2- ilmetil)benzamida,

2- {(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(1-(hidroximetil)-2,2-dimetilpropil]benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxioprop y]oxi} -4-hidroxi-N-(1-(hidroximetil)- 2-metilpropil]benzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-(3 -(1-hidroxiethyl)fenilo)benzamida,

2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2 -benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -N-(ciclopropilmetil)4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxi-N-pirrolidina-1-ilbenzamida,

N-[(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hept-2-il]-2-[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano 1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzamida,

2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[2-benzofurano-1,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi} -4-hidroxi-N-[2 -hidroxi-l-feniloetil)benzamida,

- 2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro(2-benzofurano-1,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- hidroxi-N-(2-hidroxiciclohexil)benzamida,
- 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- hidroxibenzoil)pirrolidina-3 -carboxamida trifluoroacetato,
- 1-(2- {[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-hidroxibenzoil)- L-prolinamida trifluoroacetato,
- 2-cloro-5-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-{ [(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol bis(trifluoroacetato),
- 2-cloro-5-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4- {[(3R)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,
- 2-cloro-5-{[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-{ [(3S)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-il]carbonil} fenol trifluoroacetato,
- 2-cloro-5-{[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenol trifluoroacetato,
- N-(2-{[(2R)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro(1-benzofurano-2,4'-piperidina)-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-metoxifenilo)acetamida,
- Metil 2-{[(2S)-3-(5-fluor-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4 '-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoato,
- ácido 2-{[(2S)-3-(5-fluor-1' H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoico (clorhidrato),
- (3S)-1-(2- {[(2S)-3-(5-Fluor-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} benzoil)pirrolidina-3-ol,
- 3- {[(2S)-3-(5-Fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} -4-(pirrolidina-1-ilcarbonil)fenol,
- N-(4-fluor-2- {[(2S)-3-(5-fluor-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi} fenilo)acetamida,
- N-{5-cloro-2-[3-(5-cloro-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropoxi]-4-hidroxifenilo} ciclopentanocarboxamida,
- N-{5-cloro-2-[3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4' -piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropoxi]-4-hidroxifenilo} ciclopentanocarboxamida,
- N-{5-cloro-4-hidroxi-2-[2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-

piperidina]-1'-il)propoxil]fenilo)ciclopentano carboxamida,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxifenilo)benzamida trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxifenilo)benzamida trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxifenilo)urea trifluoroacetato,

N-(5-Cloro-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] -4-hidroxifenilo)urea trifluoroacetato,

N-(5-cloro-2-[[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] fenilo)urea,

N-(5-cloro-2- [[[(2S)-3-(5-cloro-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] fenilo)urea,

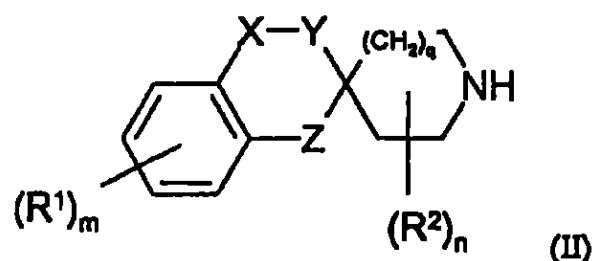
N-(2- [[[(2S)-3-(5-fluor-1 'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil]oxi] fenilo)urea,

N-(2- [[[(2S)-2-hidroxi-3-(1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1' il)propil]oxi] fenilo)urea,

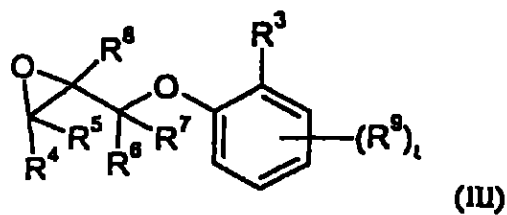
N-(4-fluor-2- [[[(2S)-3-(5-fluor-1'H,3H-espiro[1-benzofurano-2,4'-piperidina]-1'-il)-2-hidroxiopropil] oxi] fenilo)urea, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos.

10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, como se definió en la reivindicación (I) el cual comprende,

(a) Reaccionar un compuesto de fórmula

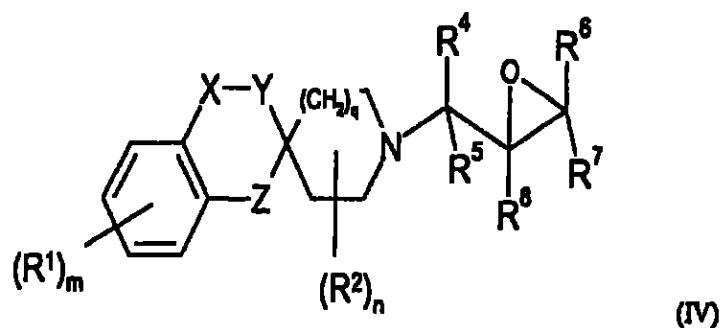


en la cual m, R¹, n, R², q, X, Y y Z son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula

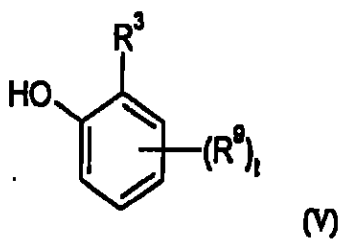


en el cual R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t and R^9 son como se definió en la fórmula (I); o

(b) reacción a un compuesto de fórmula

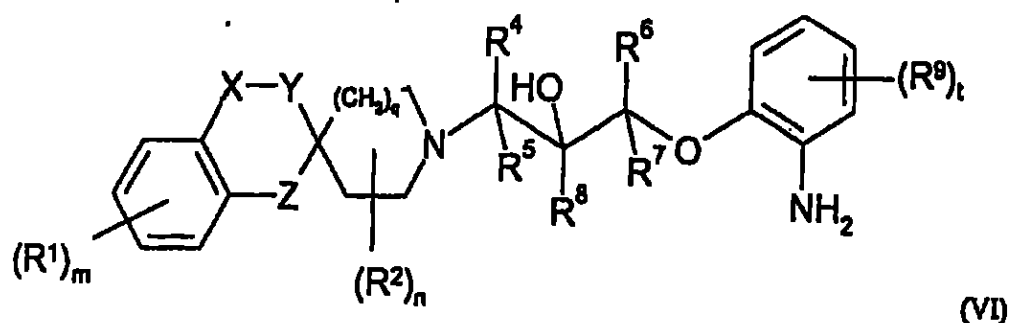


En donde m , R^1 , n , R^2 , q , X, Y, Z , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , y R^8 son como se definió en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula

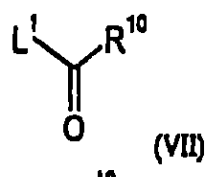


En donde R^3 , t y R^9 son como se definieron en la fórmula (I), en la presencia de una base apropiada; o

(c) cuando R^3 representa $-NHC(O)R^{10}$, la reacción de un compuesto de la fórmula

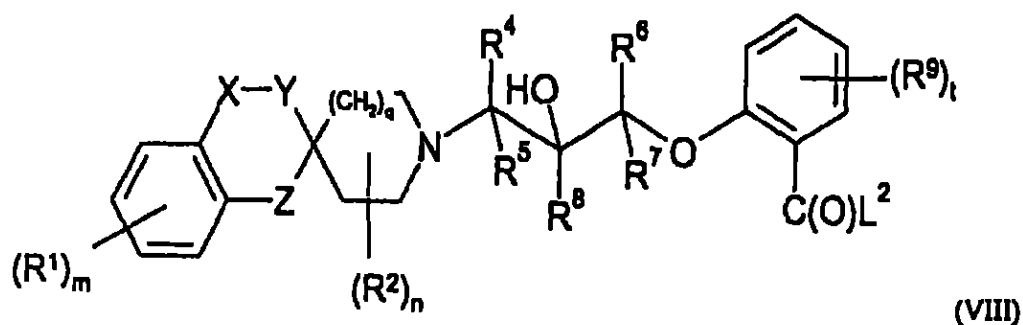


En donde m , R^1 , n , R^2 , q , X, Y, Z , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t , y R^9 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula



En donde L^1 representa un grupo saliente y R^{10} es como se definió en la fórmula (I); o

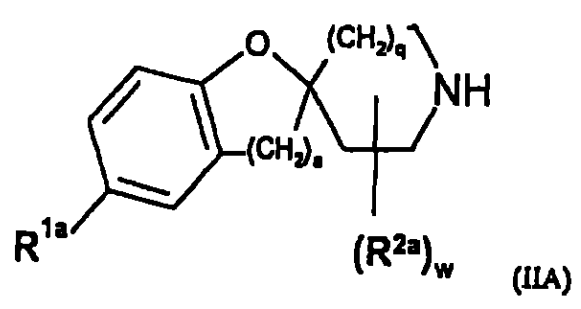
(d) cuando R^3 representa $-C(O)NR^{11}R^{12}$, la reacción de un compuesto de la fórmula



En donde L^2 representa un grupo saliente y m , R^1 , n , R^2 , q , X , Y , Z , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , t , y R^9 son como se definieron en la fórmula (I), con un compuesto de la fórmula (IX), $NHR^{11}R^{12}$, en donde R^{11} y R^{12} son como se definieron en la fórmula (I); o

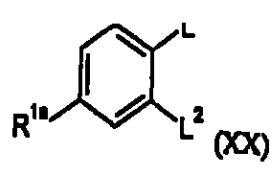
(e) cuando R^3 representa $-NHC(O)R^{10}$, R^{10} representa $-NR^{14}R^{15}$ y R^{14} y R^{15} ambos representan hidrógeno, reaccionando un compuesto de la fórmula (VI) según lo definido en (c) anteriormente con cianato de potasio; y opcionalmente después de (a), (b), (c), (d) o (e) formando una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto intermedio de la fórmula

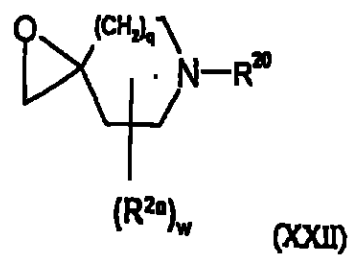


En donde R^{1a} es seleccionado a partir de fluor, cloro, metilo y trifluorometilo; s es 1 o 2; q es 0 o 1; w es 0 o 1; y R^{2a} es fluor.

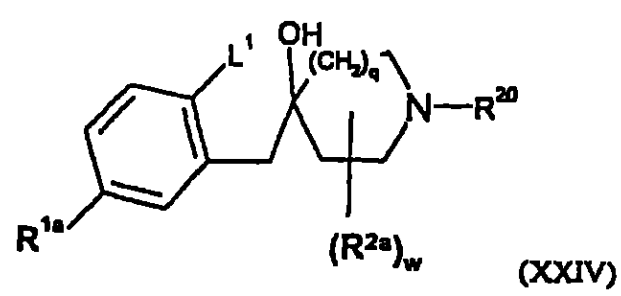
12. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (IIA) de conformidad con la reivindicación 11 en la cual s es 1, el cual comprende reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde L^1 representa un grupo saliente apropiado o un grupo alcoxi, L^2 representa un grupo saliente apropiado y R^{1a} están definidos en la fórmula (IIA) para formar un compuesto de la fórmula



en donde R^{20} representa un grupo protector y q, w y R^{2a} son como se definieron en la fórmula (IIA) para formar un compuesto de la fórmula



seguido por una reacción de ciclización y luego la remoción del grupo protector R^{20} .

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato de la misma, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en asociación con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
14. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 13, el cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
15. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en terapia.

16. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales la modulación de la actividad del receptor de quimoquina, es beneficiosa.

17. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de la artritis reumatoidea.

18. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

19. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento del asma.

20. El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su utilización en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

21. Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, el cual comprende administrarle a un paciente en necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato

del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 .

22. Un método para el tratamiento de enfermedades de las vías respiratorias, el cual comprende administrarle a un paciente en necesidad de ello, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato del mismo, farmacéuticamente aceptable, según lo reivindicado en las reivindicaciones 1 a 9.

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. **País: Suecia**

El presente documento oficial

2. **ha sido firmado por Anne-Marie Bonde**

3. **en su calidad de Notario Público**

4. **y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo**

Atestado

5. **en Estocolmo**

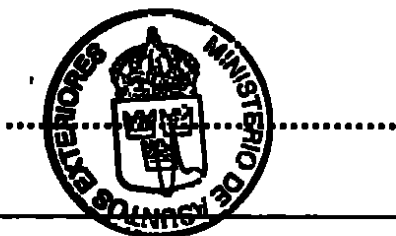
6. **el 23 de noviembre de 2004**

7. **de Ministerio de Asuntos Exteriores**

8. **Nº 8382**

9. **Timbre/Sello**

10. **Firma**



Agneta Berken

Agneta Berken

ASSIGNMENT

The undersigned,

Nafizal HOSSAIN
Svetlana IVANOVA
Marguerite MENSONIDES-HARSEMA

domiciled in

AstraZeneca R&D Lund, SE-221 87 Lund, Sweden
(same address for all inventors)

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

NOVEL TRICYCLIC SPIROPIPERIDINES OR SPIROPYRROLIDINES

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Nafizal Hossain

Nafizal HOSSAIN

Marguerite Mensonides-Harrema

Marguerite MENSONIDES-HARSEMA

TRASPASO

abajo firmado

Nafizal HOSSAIN
Svetlana IVANOVA
Marguerite MENSONIDES-HARSEMA

domiciliado en

AstraZeneca R & D Lund, SE-221 87 Lund, Suecia
(la misma dirección para todos los inventores)

decla bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores
de *Espiroperidinas o Espiropirrolidinas Tricíclicas*
Novedades

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

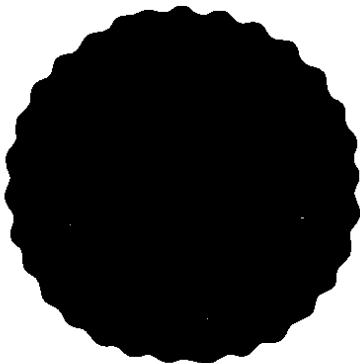
Svetlana Ivanova

Svetlana IVANOVA

La infrascrita *Anne-Marie Bonde*, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica que

NAFIZAL HOSSAIN,
SVETLANA IVANOVA y
MARGUERITE MENSONIDES-HARSEMA

han otorgado y firmado el documento que antecede.
Derechos 280: - Estocolmo, 2004-11--22
En oficio:



358

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03000361 00000000 Folios: 359
Fecha (Nº): 2005-01-05 16:10:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 33
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2,3

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Claudia M Neva

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

359

2020
Bogotá D C

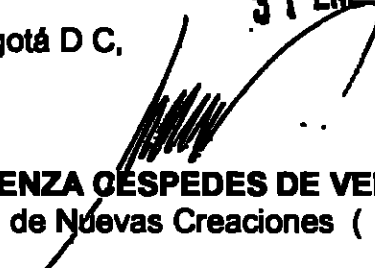
Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA

REFERENCIA:	Radicación N°	05-581
	Solicitud internacional	PCT/SE2003/001185
	Fecha límite inicio fase nacional	2005-02-08
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1898
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

31 ENE 2005.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones (